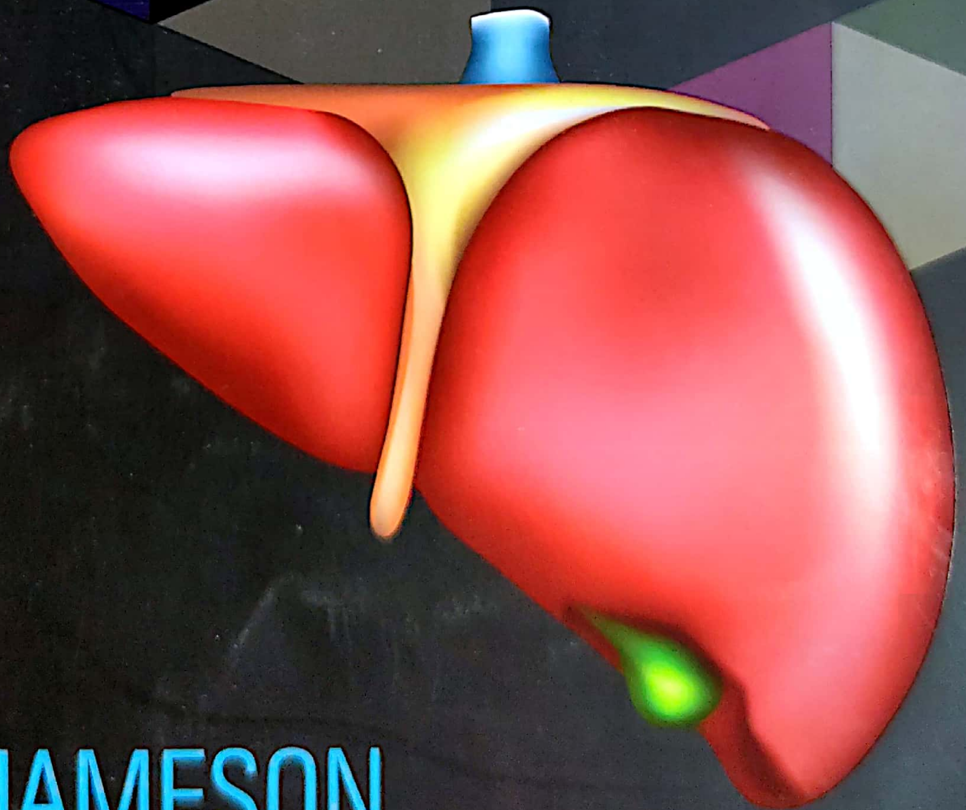
HARRISON

ENDOCRINOLOGIE

Afecțiunile hipofizei, ale tiroidei și ale glandelor suprarenale | Endocrinologia reproductivă | Diabetul zaharat, obezitatea, metabolismul lipoproteinelor | Tulburări care afectează sisteme endocrine multiple | Bolile osoase și ale metabolismului calciului



J. LARRY JAMESON

HARRISON ENDOCRINOLOGIE

Harrison-Endocrinologie este o compilaţie excelentă a capitolelor de endocrinologie din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediţia a 18-a. Ţelul nostru a fost aducerea informaţiei într-un mod mai compact şi mai uşor de întrebuinţat de cititori. Datorită faptului că subiectul este mult mai concentrat, a fost posibil să se augmenteze prezentarea materialului prin extinderea textului şi a tabelelor. Am introdus, de asemenea, şi capitolul de autoevaluare în care se găsesc întrebări şi răspunsuri capabile de a provoca reflexia şi de a furniza puncte de predare suplimentare.

Cartea este împărţită în cinci mari secţiuni care reflectă rădăcinile fiziologice ale endocrinologiei:

SECŢIUNEA I: AFECŢIUNILE HIPOFIZEI, ALE TIROIDEI ŞI ALE GLANDELOR SUPRARENALE

SECŢIUNEA A II-A: ENDOCRINOLOGIA REPRODUCTIVĂ

SECŢIUNEA A III-A: DIABETUL ZAHARAT, OBEZITATEA, METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR

SECŢIUNEA A IV-A: TULBURĂRI CARE AFECTEAZĂ SISTEME ENDOCRINE MULTIPLE

SECŢIUNEA A V-A: BOLILE OSOASE ŞI ALE METABOLISMULUI CALCIULUI


www.all.ro
ISBN 978-606-587-129-8
9 786065 871298



HARRISON ENDOCRINOLOGIE



Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
JAMESON, LARRY J
Harrison. Endocrinologie / J. Larry Jameson; trad.: Cristina Drugău. – Bucureşti: Editura ALL, 2014
Index
ISBN 978-606-587-129-8

I. Drugău, Cristina (trad.)

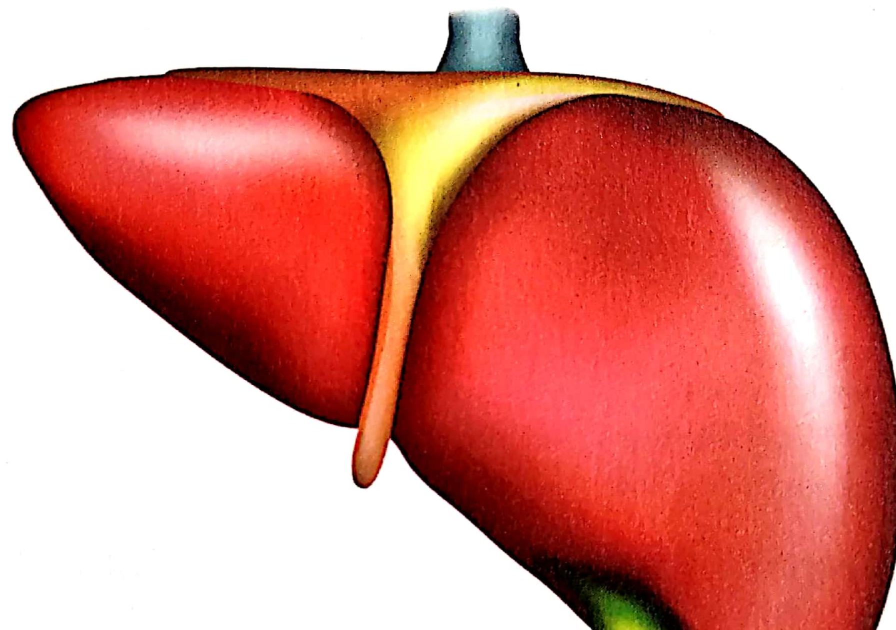
616.4

Editura **ALL**:
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – Bucureşti
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
Distribuţie: 021 402 26 30;
021 402 26 33
Comenzi: comenzi@all.ro
www.all.ro

Redactare: Bianca Vasilescu
Tehnoredactare: Liviu Stoica
Corectură: Carmen Stoica
Design copertă: Alexandru Novac

HARRISON

ENDOCRINOLOGIE





După Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 18-a

Editori

DAN L. LONGO, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School;
Senior Physician, Brigham and Women's Hospital;
Deputy Editor, New England Journal of Medicine,
Boston, Massachusetts

DENNIS L. KASPER, MD
William Ellery Channing Professor of Medicine,
Professor of Microbiology and Molecular Genetics,
Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory,
Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

J. LARRY JAMESON, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine;
Dean, University of Pennsylvania School of Medicine;
Executive Vice-President of the University of Pennsylvania for the
Health System, Philadelphia, Pennsylvania

ANTHONY S. FAUCI, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases,
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

STEPHEN L. HAUSER, MD
Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman,
Department of Neurology,
University of California, San Francisco,
San Francisco, California

JOSEPH LOSCALZO, MD, PhD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine,
Harvard Medical School;
Chairman, Department of Medicine;
Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts

CUPRINS

SECȚIUNEA A V-A
BOLILE OSOASE ȘI ALE METABOLISMULUI CALCIULUI

COLABORATORI

John C. Achermann, MD, PhD
Wellcome Trust Senior Fellow, UCL Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom [Capitolul 7]

Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, FMedSci
Professor of Medicine, Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham; Consultant Endocrinologist, University Hospital Birmingham, Birmingham, United Kingdom [Capitolul 5]

Robert C. Basner, MD
Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Anexă]

Shari S. Bassuk, ScD
Epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 12]

Shalender Bhasin, MD
Professor of Medicine; Section Chief, Division of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [Capitolul 8]

George J. Bosl, MD
Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Medicine; Patrick M. Byrne Chair in Clinical Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [Capitolul 9]

F. Richard Bringhurst, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 25]

Cynthia D. Brown, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [Recapitulare şi autoevaluare]

Felicia Cosman, MD
Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York [Capitolul 28]

Philip E. Cryer, MD
Irene E. and Michael M. Karl Professor of Endocrinology and Metabolism in Medicine, Washington University School of Medicine; Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [Capitolul 20]

Stephen N. Davis, MBBS, FRCP
Theodore E. Woodward Professor and Chairman, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Physician-in-Chief, University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland [Capitolul 20]

Marie B. Demay, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 25]

Robert H. Eckel, MD
Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, and Diabetes and Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics, Charles A. Boettcher, II Chair in Atherosclerosis, University of Colorado School of Medicine; Director, Lipid Clinic, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [Capitolul 18]

David A. Ehrmann, MD
Professor of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [Capitolul 13]

Andrew J. Einstein, MD, PhD
Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Anexă]

Murray J. Favus, MD
Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism; Director, Bone Program, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [Capitolul 29]

Jeffrey S. Flier, MD
Caroline Shields Walker Professor of Medicine and Dean, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [Capitolul 16]

Robert F. Gagel, MD
Professor of Medicine and Head, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [Capitolul 23]

Janet E. Hall, MD, MSc
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolele 10, 11]

Anna R. Hemnes, MD
Assistant Professor, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [Recapitulare şi autoevaluare]

Helen H. Hobbs, MD
Professor of Internal Medicine and Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland [Capitolul 21]

J. Larry Jameson, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University of Pennsylvania School of Medicine; Executive Vice President of the University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania [Capitolele 1, 2, 4, 7, 8, 24]

Robert T. Jensen, MD
Digestive Diseases Branch, National Institute of Diabetes; Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [Capitolul 22]

Harald Jüppner, MD
Professor of Pediatrics, Endocrine Unit and Pediatric Nephrology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 27]

Sundeep Khosla, MD
Professor of Medicine and Physiology, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [Capitolul 26]

Stephen M. Krane, MD
Persis, Cyrus, and Marlow B. Harrison Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 25]

Alexander Kratz, MD, PhD, MPH
Associate Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York, New York [Anexă]

Henry M. Kronenberg, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 25]

Robert F. Kushner, MD, MS
Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [Capitolul 17]

Robert Lindsay, MD, PhD
Chief, Internal Medicine; Professor of Clinical Medicine, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [Capitolul 28]

JoAnn E. Manson, MD, DrPH
Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 12]

Eleftheria Maratos-Flier, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [Capitolul 16]

Kevin T. McVary, MD, FACS
Professor of Urology, Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [Capitolul 15]

Shlomo Melmed, MD
Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California [Capitolul 2]

Robert J. Motzer, MD
Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Attending Physician, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [Capitolul 9]

Hartmut P. H. Neumann, MD
Head, Section of Preventative Medicine, Department of Nephrology and General Medicine, Albert-Ludwigs-University of Freiburg, Germany [Capitolul 6]

Michael A. Pesce, PhD
Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Columbia University Medical Center, New York, New York [Anexă]

John T. Potts, Jr., MD
Director of Research, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [Capitolul 27]

Alvin C. Powers, MD
Joe C. Davis Chair in Biomedical Science; Professor of Medicine, Molecular Physiology, and Biophysics; Director, Vanderbilt Diabetes Center; Chief, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [Capitolul 19]

Daniel J. Rader, MD
Cooper-McClure Professor of Medicine and Pharmacology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [Capitolul 21]

Gary L. Robertson, MD
Senior Research Scientist and Staff Physician, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan [Capitolul 3]

Michael V. Seiden, MD, PhD
Professor of Medicine; President and CEO, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania [Capitolul 14]

Camilo Jimenez Vasquez, MD
Assistant Professor, Department of Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas [Capitolul 23]

Tamara J. Vokes, MD, FACP
Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, University of Chicago, Chicago, Illinois [Capitolul 29]

Anthony P. Weetman, MD
University of Sheffield School of Medicine, Sheffield, United Kingdom [Capitolul 4]

Charles M. Wiener, MD
Dean/CEO Perdana University Graduate School of Medicine, Selangor, Malaysia; Professor of Medicine and Physiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [Recapitulare și autoevaluare]

PREFAȚĂ

Harrison-Principiile Medicinei Interne este o sursă respectabilă de informație de mai bine de 60 de ani. De-a lungul timpului, manualul tradițional a evoluat pentru a veni în întâmpinarea nevoilor interniștilor, ale medicilor de familie, ale asistentelor medicale și ale altor furnizori de servicii medicale. Lista în continuă creștere a produselor Harrison cuprinde acum *Harrison* pentru iPad, *Harrison – Manual de medicină* și *Harrison Online*. Această carte, *Harrison-Endocrinologie*, acum la a treia ediție, este o compilare de capitole asociate specializării de endocrinologie.

Cititorii noștrii observă nota de sofisticare a materialelor în secțiunile de specialitate ale cărților Harrison. Țelul nostru a fost aducerea informației într-un mod mai compact și mai ușor de întrebuințat cititorilor. Datorită faptului că subiectul este mult mai concentrat, a fost posibil să se augmenteze prezentarea materialului prin extinderea textului și a tabelelor. Am introdus, de asemenea, și capitolul Recapitulare și autoevaluare în care se găsesc întrebări și răspunsuri capabile de a provoca reflexia și de a furniza puncte de predare suplimentare.

Manifestările clinice ale tulburărilor endocrine pot fi explicate de obicei luând în considerare rolul fiziologic al hormonilor, care sunt fie deficienți, fie în exces. Astfel, o înțelegere aprofundată a acțiunii și a principiilor hormonilor poate înarma clinicianul cu abordarea în mod logic a diagnosticului și cadrul conceptual de abordare a tratamentului. Primul capitol al acestei cărți, Principiile endocrinologiei, oferă această prezentare generală a „sistemului". Folosind numeroase exemple de cercetare translațională, această introducere conectează genetica, biologia celulară și fiziologia cu fiziopatologia și tratamentul. Integrarea fiziopatologiei cu tratamentul este marca *Harrison* și poate fi observată pretutindeni în capitolele care urmează și care sunt orientate pe tulburări. Cartea este împărțită în cinci mari secțiuni, care reflectă rădăcinile fiziologice ale endocrinologiei: (I) Afecțiunile hipofizei, ale tiroidei și ale glandelor suprarenale; (II) Endocrinologia reproductivă ; (III) Diabetul zaharat, obezitatea, metabolismul lipoproteinelor; (IV) Tulburări care afectează sisteme endocrine multiple și (V) bolile osoase și ale metabolismului calciului.

Deși *Harrison-Endocrinologie* are un format clasic ca organizare, cititorii vor simți impactul renașterii științifice pe măsură ce vor explora capitolele individuale ale fiecărei secțiuni. În plus față de avansurile dramatice provenite din genetică și biologie moleculară, introducerea unui număr fără precedent de medicamente noi, în mod particular în managementul diabetului și al osteoporozei, transformă domeniul endocrinologiei. Numeroase studii clinice recente implicând tulburări precum dibetul, obezitatea, hipotiroidismul și osteoporoza, furnizează dovezi puternice pentru luarea deciziilor medicale și tratament. Aceste schimbări rapide în domeniul endocrinologiei sunt captivante pentru noii studenți ai facultăților de medicină și subliniază necesitățile clinicienilor practicanți de a-și actualiza baza lor cunoștințe și abilitățile clinice.

Accesul la informație, de care am dispus prin intermediul mai multor jurnale și baze de date din mediul web, este remarcabil de eficient. În timp ce aceste surse de informație sunt inestimabile, volumul descurajator de date creează o nevoie crescută de sinteză și subliniere a faptelor importante. Astfel, pregătirea acestor capitole este un meșteșug special, care necesită abilitatea de distila informațiile importante din această bază de date aflată într-o continuă creștere. Prin urmare, editorii sunt îndatorați autorilor noștri, un grup de autorități recunoscute internațional, care au devenit maeștri în a furniza o imagine de ansamblu, în timp ce au capacitatea de a sintetiza un subiect într-un capitol concis și interesant.

Mulțumim colegilor noștri de la McGraw-Hill. Jim Shanahan este un învingător pentru *Harrison*, iar aceste cărți au fost produse impecabil de Kim Davis.

Sperăm că veți găsi această carte folositoare în demersul dumneavoastră de a învăța continuu în folosul pacienților dumneavoastră.

Dr. J. Larry Jameson

AVERTISMENT

Medicina este un domeniu aflat în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe medicale practice ne măresc cunoașterea, sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei cărți au verificat toate sursele considerate a fi de încredere, în efortul de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea existenței erorii umane sau a modificării conceptelor științelor medicale, nici autorul, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea lucrării curente nu pot garanta în totalitate că toate aspectele sunt precise sau complete, și își declină orice responsabilitate pentru orice eroare ori omisiune sau pentru rezultatele obținute din folosirea informațiilor conținute de această lucrare. De aceea, cititorii sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare informațiile incluse în cutia fiecărui medicament, pentru a fi siguri că datele conținute de lucrarea de față sunt exacte și că nu au fost realizate modificări în doza recomandată sau în contraindicațiile administrării. Aceste recomandări sunt în special importante în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.

Întrebările și răspunsurile din capitolul „Recapitulare și autoevaluare“ au fost preluate din Wiener C. M., Brown C. D., Hemnes A. R. (ed.). *Harrison's Self-Assessement and Board Review*, ediția a 18-a, New York, McGraw-Hill, 2012, ISBN 978-0-07-177195-5.


Imaginile globale necesită o atenție sporită, pentru a marca diferențele clinice și epidemiologice în practica medicală din întreaga lume.


Imaginile genetice identifică o problemă medicală cu o relație genetică explicită.

CAPITOLUL 1
PRINCIPIILE ENDOCRINOLOGIEI



J. Larry Jameson

Tratamentul bolilor endocrine necesită cunoaşterea profundă a metabolismului intermediar, a fiziologiei reproducerii, a metabolismului osos şi a creşterii. Prin urmare, practicarea endocrinologiei este strâns legată de o bază de noţiuni teoretice care să permită înţelegerea secreţiei hormonale, a modului de acţiune a hormonilor şi a principiilor reglării prin feedback. Evaluarea sistemului endocrin se face în principal prin măsurarea concentraţiilor hormonilor, ceea ce îi oferă clinicianului informaţii extrem de preţioase pentru stabilirea diagnosticului. Odată stabilit diagnosticul corect, majoritatea afecţiunilor sistemului endocrin pot fi corectate prin tratament. Afecţiunile endocrinologice cauzate de insuficienţe hormonale sunt tratate prin tratament de substituţie hormonală; cele produse de un exces hormonal, de obicei din cauza unor adenoame glandulare benigne, se rezolvă prin excizia chirurgicală a tumorilor sau prin scăderea medicamentoasă a nivelului hormonilor.

DEFINIŢIA ENDOCRINOLOGIEI

Endocrinologia se ocupă de studiul glandelor endocrine şi al hormonilor produşi de acestea. Termenul *endocrin* a fost inventat de Starling pentru a defini acţiunea hormonilor cu secreţie internă (endocrină), spre deosebire de cei cu secreţie externă (*exocrină*) sau într-un lumen, cum ar fi tractul gastrointestinal. Termenul de *hormon*, care derivă dintr-o expresie grecească ce înseamnă „a pune în mişcare", descrie foarte exact acţiunea dinamică a hormonilor de a genera răspunsuri celulare şi de a regla diverse procese fiziologice prin mecanisme de feedback.

Spre deosebire de multe alte specialităţi medicale, endocrinologia nu poate fi definită prin termeni strict anatomici. Glandele endocrine clasice – hipofiza, tiroida, paratiroidele, pancreasul endocrin, suprarenalele şi gonadele – comunică intens cu alte organe prin intermediul sistemului nervos, al hormonilor, al citokinelor şi al factorilor de creştere. Pe lângă tradiţionala funcţie sinaptică, creierul produce o gamă largă de hormoni peptidici, ceea ce a dus la apariţia neuroendocrinologiei. Prin producerea factorilor de eliberare hipotalamici, sistemul nervos central (SNC) exercită o importantă acţiune reglatorie asupra secreţiei hormonale a hipofizei (Cap. 2). Sistemul nervos periferic stimulează medulosuprarenala. Între sistemul imun şi cel endocrin există de asemenea o strânsă legătură. Glucocorticoidul corticosuprarenalian, cortizolul, este un puternic imunosupresor. Citokinele şi interleukinele (IL) au efecte importante asupra funcţiei hipofizei, a suprarenalelor, a tiroidei şi a gonadelor. Unele afecţiuni endocrine frecvente, cum ar fi tiroidita autoimună sau diabetul zaharat de tip 1, sunt produse de tulburări ale funcţiei imune şi ale toleranţei imune. Afecţiuni mai rare, cum ar fi insuficienţa poliglandulară, boala Addison şi hipofizita limfocitară, au de asemenea o cauză imunologică.

Întrepătrunderea endocrinologiei cu procesele fiziologice din cadrul altor specialităţi face dificilă uneori delimitarea netă a rolului hormonilor. De exemplu, hormonii joacă un rol important în menţinerea tensiunii arteriale, a volumului intravascular şi a rezistenţei vasculare periferice, în sistemul cardiovascular. Substanţe vasoactive precum catecolaminele, angiotensina II, endotelina şi oxidul nitric sunt implicate în modificările de dinamică ale tonusului vascular, pe lângă multiplele lor roluri la nivelul altor ţesuturi. Inima reprezintă principala sursă de factor natriuretic atrial, care acţionează într-un mod tipic endocrin, inducând natriureza într-un organ ţintă periferic (rinichiul). Eritropoietina, un hormon circulant clasic, este produsă în rinichi şi stimulează eritropoieza la nivelul măduvei hematogene. Rinichiul este, de asemenea, o parte integrantă a sistemului renină-angiotensină (Cap. 5) şi este o ţintă esenţială pentru numeroşi hormoni, printre care hormonul paratiroidian (PTH), mineralocorticoizii şi hormonul antidiuretic (ADH sau vasopresină). Tractul gastrointestinal produce un număr surprinzător de hormoni peptidici, precum colecistokinina, grelina, gastrina, secretina şi peptidul intestinal vasoactiv, pe lângă mulţi alţii. Ţesutul adipos produce leptina, care acţionează la nivel central în controlul apetitului. Tumorile carcinoide şi cele pancreatice pot secreta cantităţi excesive din aceşti hormoni, ducând la apariţia unor sindroame clinice specifice (Cap. 22). Mulţi dintre aceşti hormoni gastrointestinali sunt produşi

și de SNC, unde funcțiile lor sunt în continuare incomplet înțelese. Odată cu descoperirea unor noi hormoni precum inhibina, grelina, leptina, aceștia își găsesc locul în știința și practica medicinei mai degrabă în funcție de acțiunea lor, decât în funcție de originea lor tisulară.

Proprietățile receptorilor hormonali relevă adesea legături neașteptate cu factori din discipline nonendocrine. De exemplu, receptorii pentru hormonul de creștere (GH – *growth hormone*) și leptine aparțin familiei receptorilor pentru citokine. Receptorii cuplați cu proteine G (RCPG), prin care își exercită acțiunea numeroși hormoni peptidici, sunt implicați în numeroase procese fiziologice, cum ar fi vederea, mirosul și transmiterea neuronală.

STRUCTURA HORMONILOR

Hormonii pot fi grupați în cinci clase principale: (1) *derivați de aminoacizi*, precum dopamina, catecolaminele și hormonii tiroidieni; (2) *neuropeptide mici*, precum gonadoliberinele (GnRH), hormonul eliberator al tireotropinei (TRH – *thyrotropin releasing hormone*), somatostatina și ADH; (3) *proteine mari* precum insulina, hormonul luteinizant (LH) și PTH, produse de glandele endocrine clasice; (4) *hormonii steroidieni* precum cortizolul sau estrogenii, care sunt sintetizați din precursori derivați din colesterol; și (5) *derivați vitaminici*, cum ar fi retinoizii (vitamina A) și vitamina D. O multitudine de *factori de creștere peptidici*, dintre care majoritatea acționează la nivel local, au acțiuni similare hormonilor. De regulă, derivații de aminoacizi și hormonii peptidici interacționează cu receptori membranari. Hormonii steroidieni, hormonii tiroidieni, vitamina D și retinoizii sunt liposolubile și interacționează cu receptori intracelulari nucleari.

FAMILIILE DE HORMONI ȘI DE RECEPTORI

Majoritatea hormonilor și a receptorilor pot fi grupați în familii, în funcție de asemănările structurale (**Tabelul 1-1**). Evoluția acestor familii a dus la apariția unor căi foarte diverse de acțiune a hormonilor, dar și foarte selective. Înțelegerea acestor relații permite extrapolarea informațiilor obținute despre un hormon sau un receptor la ceilalți membri ai familiei.

Familia hormonilor glicoproteici, compusă din hormonul tireotrop (TSH – *thyroid-stimulating hormone*), hormonul foliculostimulant (FSH – *follicle-stimulating hormone*), LH și gonadotropina corionică umană (hCG – *human chorionic gonadotropin*), ilustrează multe trăsături ale hormonilor înrudiți. Hormonii glicoproteici sunt heterodimeri care au în comun aceeași subunitate α; subunitățile β sunt diferite și le conferă proprietățile biologice specifice. Structura tridimensională globală a subunităților β este similară, datorită poziției unor legături disulfidice conservate, care stabilizează conformația proteinelor. Clonarea genelor pentru subunitățile β de la diverse specii sugerează că această familie a evoluat dintr-o genă ancestrală comună, probabil prin duplicație și ulterior divergență genică, prin care au apărut noi funcții biologice.

Odată cu mărirea și diversificarea familiilor de hormoni, receptorii acestora trebuie să evolueze și ei, pentru a se putea ajunge la noi funcții biologice. De exemplu, pentru fiecare hormon glicoproteic s-a dezvoltat un RCPG. Acești receptori au structuri asemănătoare și fiecare este cuplat cu calea de semnalizare $G_s\alpha$. Totuși, există doar o minimă suprapunere a legării hormonilor.

De exemplu, TSH se leagă cu o înaltă specificitate de receptorul pentru TSH, dar interacționează minimal cu receptorii pentru LH sau FSH. Totuși, reactivitatea încrucișată a hormonilor cu alți receptori poate genera unele consecințe

TABELUL 1-1

FAMILIILE DE RECEPTORI MEMBRANARI ȘI CĂILE DE SEMNALIZARE

RECEPTORUL	EFECTORUL	CALEA DE SEMNALIZARE
Receptori cu șapte domenii transmembranare, cuplați cu proteine G (RCPG)		
β-adrenergici LH, FSH, TSH	$G_s\alpha$, adenilat ciclaza	Stimularea producerii de AMP ciclic, protein-kinaza A
Glucagon, PTH, PTHrP, ACTH, MSH, GHRH, CRH	Canale de Ca^{2+}	Calmodulina, kinaze Ca^{2+}-dependente
α-adrenergici Somatostatină	$G_i\alpha$	Inhibarea producerii de AMP ciclic Activarea canalelor de K^+, Ca^{2+}
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	Fosfolipaza C, diacilglicerol, proteinkinaza C, canale de Ca^{2+} voltaj-dependente
Receptori cu activitate tirozin-kinazică		
Insulină, IGF-I	Tirozin-kinaze, IRS	MAP kinaze, kinaza PI 3; AKT, denumită și protein kinaza B, PKB
EGF, NGF	Tirozin-kinaze, ras	Raf, MAP kinaze, RSK
Kinaze legate de receptorii pentru citokine		
GH, PRL	JAK, tirozin-kinaze	STAT, MAP kinaze, kinaza PI 3, IRS-1
Serin-kinaze		
Activina, TGF-β, MIS	Serin-kinaze	Smads

Abrevieri: IP_3, inozitol trifosfat; IRS – substratul receptorului insulinic; MAP (*mitogen-activated protein*) – proteine activate de mitogeni; MSH – hormonul melanocito-stimulator; NGF (*nerve growth factor*) – factorul de creștere neuronal; PI – fosfatidil-inozitol; RSK, kinaza ribozomală S6; TGF- β (*transforming growth factor*) – factorul de creștere și transformare. Pentru celelalte prescurtări, vezi textul.

fiziologice subtile. Nivelurile foarte mari de hCG din timpul sarcinii stimulează receptorul pentru TSH și duc la creșterea nivelului de hormoni tiroidieni, cu scăderea compensatorie a TSH.

Insulina, factorul de creștere „insulin-like" I (IGF-I – *insulin-like growth factor*) și IGF-II au structuri asemănătoare, mai evidente atunci când se compară formele precursoare ale proteinelor. Spre deosebire de gradul înalt de specificitate pe care îl au hormonii glicoproteici, între membrii familiei insulină/IGF există o reactivitate încrucișată moderată. Concentrațiile înalte dintr-un precursor al IGF-II, produs de anumite tumori (de exemplu, sarcoamele) pot produce hipoglicemie, în parte din cauza legării de receptorii pentru insulină și IGF-I (Cap. 24). De asemenea, insulina în concentrații mari se leagă de receptorul pentru IGF-I, fapt care ar putea explica unele dintre manifestările clinice care apar în rezistența severă la insulină.

Un alt exemplu important de reactivitate încrucișată este cazul PTH și al peptidului înrudit cu PTH (PTHrP) (Cap. 27). PTH este produs de glandele parotide, pe când PTHrP este produs în cantități crescute în perioada fetală și de către diverse tumori (Cap. 24). Acești hormoni prezintă asemănări la nivelul secvenței de aminoacizi, mai ales în regiunile amino-terminale. Ambii hormoni se leagă de același receptor pentru PTH, localizat la nivelul oaselor și al rinichiului. Prin urmare, hipersecreția oricăruia dintre acești doi hormoni poate determina hipercalcemie și hipofosfatemie, făcând dificilă diferențierea hiperparatiroidismului de hipercalcemia cauzată de un proces malign doar pe baza ionogramei serice. Totuși, astăzi există teste sensibile și specifice pentru PTH și PTHrP, ceea ce permite diferențierea mai rapidă între cele două afecțiuni.

Pe baza specificității pentru diferitele locusuri de legare de la nivelul ADN-ului, receptorii nucleari pot fi împărțiți în receptori de tip 1 (RG, RM, RA, RE, RP), care leagă hormonii steroidieni, și receptori de tip 2 (RR, RVD, RAR, PPAR), care leagă hormonii tiroidieni, vitamina D, acidul retinoic și derivații lipidici. În structura receptorilor nucleari, unele domenii funcționale au fost conservate de-a lungul evoluției, cum este cazul domeniilor de legare ADN tip „zinc finger". Totuși, unele diferențe de la nivelul secvenței de aminoacizi îi conferă acestui domeniu specificitate pentru anumite secvențe ale ADN-ului. Domeniile de legare ale hormonilor prezintă o variabilitate mai mare, și de aici marea diversitate a moleculelor mici care se pot lega de diferiții receptori nucleari. Cu câteva excepții, hormonii se leagă cu o înaltă specificitate de un singur tip de receptori nucleari. Una dintre excepții este reprezentată de receptorii pentru glucocorticoizi și mineralocorticoizi. Deoarece receptorul mineralocorticoid leagă și hormonii glucocorticoizi cu afinitate înaltă, există o enzimă (11β-hidroxisteroid dehidrogenaza), localizată în celulele tubulare renale, care inactivează glucocorticoizii, permițând un răspuns selectiv la mineralocorticoizi precum aldosteronul. Totuși, atunci când concentrația de glucocorticoizi este foarte mare, cum se întâmplă în sindromul Cushing, calea de metabolizare a glucocorticoizilor devine saturată, ceea ce permite cortizolului în cantitate foarte mare să exercite efecte de tip mineralocorticoid (retenție de sodiu, depleție de potasiu). Acest fenomen este foarte accentuat în sindroamele de secreție ectopică de hormon adrenocorticotrop (ACTH) (Cap. 5). Un alt exemplu de specificitate redusă a receptorilor nucleari îl constituie receptorul pentru estrogeni, care poate lega o gamă largă de compuși, dintre care unii au o structură foarte diferită de ligandul cu afinitate mare, estradiolul. Această trăsătură a receptorului pentru estrogen îl face susceptibil de a fi activat de „estrogeni din mediu", cum ar fi resveratrolul, octilfenolul și numeroase alte hidrocarburi aromatice. Pe de altă parte, această lipsă de specificitate oferă oportunitatea de a sintetiza o gamă remarcabilă de substanțe cu utilitate clinică, antagoniști (de exemplu, tamoxifenul) și modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni (MSRE), cum ar fi raloxifenul. Acești compuși generează conformații distincte, care modifică interacțiunea receptorilor cu componentele aparatului de transcriere (vezi mai jos), ceea ce le conferă acțiunea specifică.

SINTEZA ȘI PRELUCRAREA HORMONILOR

Sinteza hormonilor peptidici și a receptorilor lor are loc în modalitatea clasică de exprimare a unei gene: transcriere → ARNm → proteină → prelucrarea posttraducere a proteinei → sortare intracelulară, integrare membranară sau secreție.

Numeroși hormoni sunt incluși în precursori polipeptidici mai mari, care sunt apoi supuși proteolizei pentru a se obține hormonul activ. Exemplele includ, printre altele: proopiomelanocortina (POMC) → ACTH; proglucagon → glucagon; proinsulină → insulină; pro-PTH → PTH. Adesea, acești precursori generează mai multe peptide biologic active. Rămâne un mister motivul pentru care precursorii hormonali sunt de obicei inactivi, probabil pentru a adăuga un nivel suplimentar de control al reglării. Acest lucru este valabil nu numai pentru hormonii peptidici, ci și pentru unii steroizi (testosteron → dihidrotestosteron) și pentru hormonii tiroidieni (T4 → T3).

Prelucrarea precursorilor hormonali este strâns legată de căile de sortare intracelulare care transportă proteinele către veziculele și enzimele corespunzătoare, ceea ce duce la etape de clivare specifice, urmate de împăturirea proteinelor și translocarea lor în vezicule secretorii. Hormonii destinați secreției sunt translocați prin reticulul endoplasmic, sub ghidajul unei secvențe semnal amino-terminale care este clivată ulterior. Receptorii transmembranari sunt inserați în membrană prin intermediul unor secvențe scurte de aminoacizi hidrofobici, care rămân încorporate în stratul lipidic. În timpul translocației prin aparatul Golgi și reticulul endoplasmic, hormonii și receptorii sunt, de asemenea, supuși unor diverse modificări postducere, cum ar fi glicozilarea și fosforilarea, care pot modifica conformația proteinelor, timpul de înjumătățire plasmatic și acțiunea lor biologică.

La baza sintezei majorității hormonilor steroidieni stau modificările precursorului, colesterolul. Pentru sinteza testosteronului (Cap. 8), a estradiolului (Cap. 10), a cortizolului

(Cap. 5) și a vitaminei D (Cap. 25) sunt necesari mai mulți pași, reglați enzimatic. Acest număr mare de pași ai procesului de sinteză a permis apariția a numeroase tulburări ale steroidogenezei, genetice sau dobândite.

Deși ADN-ul genelor endocrine conține elemente reglatoare asemănătoare celor ale altor gene, controlul precis de către alți hormoni face necesară și prezența unor elemente specifice de răspuns hormonal. De exemplu, genele pentru TSH sunt supresate direct de hormonii tiroidieni, care acționează prin intermediul receptorului pentru hormonii tiroidieni (RT), un membru al familiei receptorilor nucleari. Pentru expresia genelor enzimelor implicate în steroidogeneză sunt necesari factori de transcriere specifici, cum ar fi factorul steroidogenic (FS-1), care acționează împreună cu semnale transmise de hormoni trofici (de exemplu, ACTH sau LH). Pentru unii hormoni are loc o reglare importantă la nivelul eficienței traducerii. Biosinteza insulinei, deși necesită transcriere genică continuă, este reglată în principal la nivelul traducerii, ca răspuns la nivelurile ridicate de glucoză sau aminoacizi.

SECREȚIA, TRANSPORTUL ȘI METABOLIZAREA HORMONILOR

Nivelul sangvin al unui hormon circulant este determinat de rata de secreție și de timpul de înjumătățire plasmatic. După prelucrarea proteinelor, hormonii peptidici (GnRH, insulina, GH) sunt depozitați în granule secretorii. Odată cu maturarea acestor granule, ele sunt dispuse sub membrana celulară, gata pentru eliberarea rapidă în circulație. În majoritatea cazurilor, semnalul pentru secreția hormonilor este reprezentat de un factor de eliberare sau de un semnal neuronal care induc schimbări rapide în concentrația intracelulară de calciu, ceea ce duce la fuziunea granulelor cu membrana celulară și la eliberarea conținutului lor în mediul extracelular și torentul sangvin. Hormonii steroidieni, în schimb, difuzează în circulație pe măsură ce sunt sintetizați. Astfel, rata lor de secreție este apropiată ratei de sinteză. De exemplu, ACTH și LH induc steroidogeneza prin stimularea activității proteinei steroidogenice reglatorii acute (StAR – *st*eroidogenic *a*cute *r*eglatory), care transportă colesterolul în mitocondrii, precum și a altor etape limitante de viteză în lanțul sintezei hormonilor steroidieni (de exemplu, enzima de clivaj a lanțului lateral al colesterolului, CYP11A1).

Transportul și metabolizarea hormonilor imprimă viteza cu care se stinge un semnal hormonal. Unele semnale hormonale dispar rapid (de exemplu, somatostatina), în timp ce altele au o durată mai lungă (de exemplu, TSH). Deoarece somatostatina are efecte practic asupra tuturor țesuturilor, un timp de înjumătățire scurt permite controlul local al concentrației și al acțiunilor sale. Obținerea unor modificări structurale care împiedică metabolizarea somatostatinei au fost utile în generarea unor analogi terapeutici cu durată lungă de acțiune, cum ar fi octreotidul (Cap. 2). Pe de altă parte, acțiunea TSH este strict specifică glandei tiroide. Timpul său lung de înjumătățire explică nivelul seric relativ constant, deși secreția TSH este pulsatilă.

Cunoașterea timpului de înjumătățire plasmatic al unui hormon este importantă pentru obținerea unei substituții hormonale fiziologice, deoarece frecvența administrărilor și timpul necesar pentru a atinge platoul sunt strâns legate de rata de metabolizare a hormonilor. De exemplu, T_4 are un timp de înjumătățire de 7 zile. Prin urmare este necesar mai mult de o lună pentru atingerea unui nou nivel de platou, dar este suficientă o singură priză zilnică pentru asigurarea unui nivel hormonal constant. T_3, în schimb, are un timp de înjumătățire de o zi. Administrarea lui determină un nivel plasmatic mai variabil și trebuie făcută în două sau trei prize zilnice. La fel, timpul de înjumătățire al glucocorticoizilor plasmatici variază mult; cei cu timpi lungi de înjumătățire (de exemplu, dexametazona) determină o inhibare mai puternică a axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HHS). Majoritatea hormonilor proteici [de exemplu, ACTH, GH, prolactina (PRL), PTH, LH] au un timp de înjumătățire relativ scurt (< 20 de minute), ducând la pusee de secreție și metabolizare. Singura modalitate exactă de a determina frecvența și amplitudinea pulsurilor hormonale este de a doza nivelul în probe de sânge recoltate frecvent (la 10 minute sau mai des), pe perioade lungi de timp (8–24 de ore). Deoarece acest lucru nu este fezabil într-un context clinic obișnuit, o metodă alternativă este de a amesteca trei sau patru probe luate la interval de 30 de minute sau mai puțin, ținând cont de faptul că secreția pulsatilă face dificilă stabilirea unui interval îngust pentru valorile normale. Metabolizarea rapidă a hormonilor este utilă în unele situații clinice. De exemplu, timpul scurt de înjumătățire al PTH permite folosirea dozării intraoperatorii a PTH pentru a confirma îndepărtarea cu succes a unui adenom. Acest lucru are o importantă valoare diagnostică mai ales atunci când există posibilitatea unei boli multicentrice sau a hiperplaziei paratiroidiene, cum se întâmplă în sindromul de neoplazii endocrine multiple (MEN – *multiple endocrine neoplasia*) sau în insuficiența renală.

Numeroși hormoni circulă legați de proteine serice de transport. Exemplele cuprind: (1) T_4 și T_3 care se leagă de globulina transportoare a tiroxinei (TBG – *thyroxine-binding globulin*), albumină și prealbumina transportoare a tiroxinei (TBPA – *thyroxine binding prealbumin*); (2) cortizolul care se leagă de globulina transportoare a cortizolului (CBG – *cortisol binding globulin*); (3) androgenii și estrogenii care se leagă de globulina transportoare a hormonilor sexuali (SHBG – *sex hormone-binding globulin*) (numită și globulina transportoare a testosteronului – TeBG); (4) IGF-I și II care se leagă de multiple proteine transportoare ale IGF (IGFBP); (5) interacțiunea GH cu proteina transportoare a GH (GHBP), un fragment circulant al domeniului extracelular al receptorului pentru GH; și (6) activina, care se leagă de folistatină. Aceste interacțiuni furnizează un rezervor hormonal, împiedică metabolizarea rapidă care ar avea loc în cazul hormonilor nelegați, limitează accesul hormonilor în anumite locații (de exemplu, IGFBP) și modulează concentrația hormonilor nelegați sau „liberi". Deși au fost identificate diverse anomalii ale proteinelor de transport, majoritatea are consecințe clinice reduse, în afara faptului că generează dificultăți de diagnostic. De exemplu, deficitul de TBG poate reduce semnificativ nivelul total al hormonilor

tiroidieni, dar concentrațiile de T_4 și T_3 liberi rămân normale. Afecțiunile hepatice și unele medicamente pot influența de asemenea nivelurile proteinelor transportoare (de exemplu, estrogenii cresc TBG) sau pot produce disocierea hormonilor de proteinele transportoare (de exemplu, trisilicatul de magneziu disociază T_4 de TBG). De obicei, doar hormonii liberi pot interacționa cu receptorii, generând astfel un răspuns biologic. Variațiile pe termen scurt ale proteinelor transportoare modifică concentrația hormonilor liberi, care determină la rândul ei o adaptare compensatorie prin bucle de feedback. O excepție de la acest mecanism de autoreglare îl constituie variațiile SHBG la femei. Atunci când SHBG scade din cauza rezistenței la insulină sau a excesului de androgeni, concentrația testosteronului liber crește, ducând eventual la hirsutism (Cap. 13). Nivelul crescut de testosteron liber nu duce la ajustarea compensatorie corespunzătoare, prin feedback, deoarece estrogenul și nu testosteronul este principalul reglator al axei reproductive.

O altă excepție de la ipoteza hormonilor liberi o constituie megalina, un membru al familiei receptorilor pentru LDL, care funcționează ca receptor pentru endocitoza vitaminelor A și D legate de proteine de transport, și androgeni și estrogeni legați de SHBG. După internalizare, proteinele transportoare sunt metabolizate la nivelul lizozomilor și își eliberează liganzii în interiorul celulei. Deficitul de megalină la șoareci afectează coborârea testiculelor, proces dependent de androgeni, și deschiderea vaginului, mediată de estrogeni, ceea ce confirmă un rol funcțional în cadrul acestor evenimente dependente de hormoni steroidieni.

Degradarea hormonilor este un mecanism important pentru reglarea locală a concentrațiilor. După cum s-a menționat mai sus, 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza inactivează glucocorticoizii în celulele tubulare renale, împiedicându-i să acționeze prin intermediul receptorilor mineralocorticoizilor. Deiodinazele tiroidiene convertesc T_4 la T_3 și pot inactiva T_3. În timpul dezvoltării, degradarea acidului retinoic de Cyp26b1 împiedică celulele germinale primordiale masculine să intre în meioză, așa cum se întâmplă în ovar.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL HORMONILOR PRIN INTERMEDIUL RECEPTORILOR

Receptorii hormonali se împart în două mari clase: membranari și nucleari. *Receptorii membranari* leagă în principal hormonii peptidici și catecolaminele. *Receptorii nucleari* leagă moleculele mici care pot difuza prin membrana celulară, cum ar fi steroizii și vitamina D. Există câteva principii generale care guvernează interacțiunea hormon-receptor, indiferent de clasa de receptori. Hormonii se leagă de receptori cu specificitate și o afinitate care se corelează de obicei cu intervalul concentrațiilor serice ale hormonului. Hormonii liberi în concentrații reduse (de obicei, 10^{-12} până la 10^{-9} *M*) se leagă și disociază rapid de receptori într-o reacție bimoleculară, astfel încât rata de ocupare a receptorilor la un moment dat depinde de concentrația hormonului și de afinitatea receptorului pentru hormon. Densitatea receptorilor variază mult în diferitele țesuturi țintă, ceea ce constituie unul dintre principalii factori determinanți ai răspunsurilor celulare specifice ale hormonilor circulanți. De exemplu, receptorii pentru ACTH sunt localizați aproape în exclusivitate în corticosuprarenală, iar receptorii pentru FSH sunt localizați doar la nivelul gonadelor. Pe de altă parte, receptorii pentru insulină și RT sunt distribuiți ubicuitar, ceea ce reflectă necesitatea unor răspunsuri metabolice în toate țesuturile.

RECEPTORII MEMBRANARI

Receptorii hormonali membranari pot fi împărțiți în câteva clase principale: (1) RCPG cu 7 domenii transmembranare, (2) receptori tirozin kinazici, (3) receptori pentru citokine, (4) receptori serin kinazici (**Fig. 1-1**). *Familia RCPG transmembranari* leagă o gamă extrem de vastă de hormoni, printre care proteine mari (de exemplu, LH, PTH), peptide mici (de exemplu, TRH, somatostatina), catecolamine

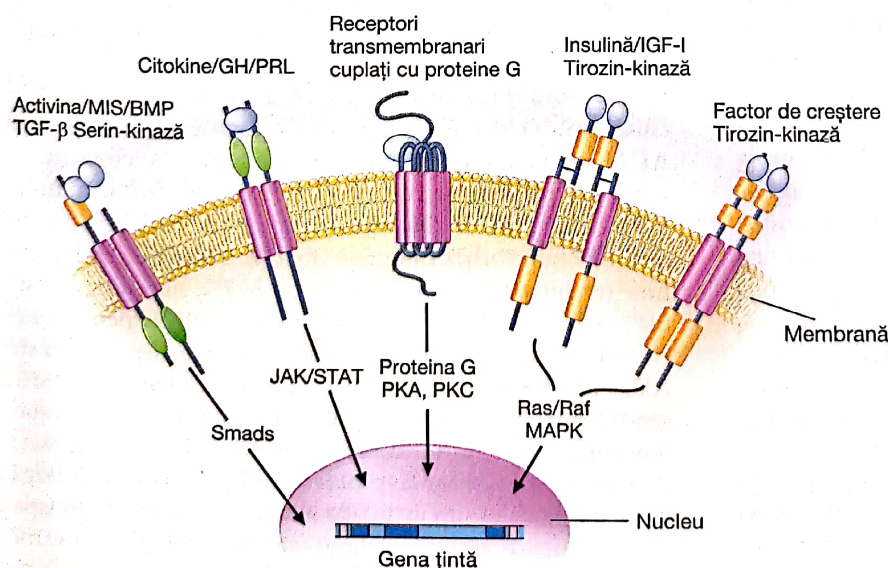


FIGURA 1-1
Semnalizarea prin intermediul receptorilor transmembranari. MAPK, protein-kinaza activată de mitogeni; PKA, –C, protein-kinaza A, C; TGF, factorul de creștere și transformare. Pentru celelalte prescurtări, vezi textul.

(adrenalina, dopamina), chiar și minerale (de exemplu, calciu). Domeniile extracelulare RCPG au mărimi foarte variabile și reprezintă principalul situs de legare al hormonilor de dimensiuni mari. Regiunile transmembranare sunt compuse din domenii hidrofobe cu structură de α-helix, care traversează dublul strat lipidic. Precum anumite canale, se consideră că aceste domenii se organizează într-o structură circulară și formează un buzunar hidrofob în care intră anumiți liganzi de mici dimensiuni. Legarea hormonilor induce modificări conformaționale la nivelul acestor domenii, ceea ce generează modificări structurale ale domeniului intracelular, care reprezintă locul de cuplare cu proteinele G.

Familia vastă a *proteinelor G*, numite astfel deoarece se leagă de nucleotidele cu guanină [guanozin trifosfat (GTP), guanozin difosfat (GDP)], generează o mare diversitate în cuplarea receptorilor cu diversele căi de semnalizare intracelulare. Proteinele G formează un complex heterotrimeric alcătuit din diverse subunități α și βγ. Subunitatea α conține domeniul de legare al nucleotidelor cu guanină și hidrolizează GTP → GDP. Subunitățile βγ sunt strâns legate de subunitatea α, a cărei activitate o modulează, pe lângă faptul că mediază propria lor cale de semnalizare. Activitatea proteinelor G este reglată printr-un ciclu care implică hidroliza GTP și interacțiunea dinamică între subunitățile α și αβ. Legarea hormonului de receptor induce disocierea GDP, ceea ce permite Gα să lege GTP și să se desprindă de complexul αβ. În aceste condiții, se activează subunitatea Gα, care mediază transmiterea semnalului prin intermediul a diverse enzime, precum adenilat ciclaza sau fosfolipaza C. Hidroliza GTP la GDP permite reasocierea cu complexul αβ și revenirea la stadiul inactiv. După cum este descris mai jos, există o multitudine de endocrinopatii care rezultă din mutații ale proteinelor G sau din mutații ale receptorilor care duc la modificarea interacțiunii acestora cu proteinele G. Proteinele G interacționează cu alte proteine celulare, incluzând kinazele, canale receptori kinazici grupați cu proteina G (GRK) și arestine, care mediază semnalizarea, ca și desensibilizarea și reciclarea receptorilor.

Receptorii tirozin-kinazici mediază transmiterea semnalului insulinei și al diverșilor factori de creștere, cum ar fi IGF-I, factorul de creștere al epidermei (EGF), factorul de creștere neuronal, factorul de creștere derivat din plachete și factorul de creștere a fibroblaștilor. Domeniile extracelulare, care cuplează ligandul, sunt bogate în cisteină și conțin situsurile de legare ale factorilor de creștere. După cuplarea ligandului, această clasă de receptori suferă un proces de autofosforilare, ceea de induce interacțiuni cu proteine modulatorii intracelulare cum ar fi Shc sau substratul receptorilor insulinici. În cazul receptorului pentru insulină sunt activate numeroase kinaze, printre care căile Raf-Ras-MAPK și Akt/protein-kinaza B. Receptorii tirozin-kinazici joacă un rol important în creșterea și diferențierea celulară, precum și în metabolismul intermediar.

Receptorii pentru GH și PRL aparțin familiei *receptorilor pentru citokine*. La fel ca în cazul receptorilor tirozin-kinazici, legarea ligandului induce interacțiunea receptorului cu kinaze intracelulare – kinazele Janus (JAK), care fosforilează membri ai familiei STAT (*signal transduction and activators of transcription* – transducere a semnalului și activare a transcrierii) – precum și alte căi de semnalizare (Ras, PI3-K, MAPK). Proteinele STAT activate migrează în nucleu și stimulează expresia genelor țintă.

Receptorii serin-kinazici mediază acțiunea activinelor, a TGF-β, a substanței inhibitorii mülleriane (MIS, cunoscută și sub numele de hormon anti-müllerian, AMH), și a proteinelor morfogenice osoase (BMP – *bone morphogenic protein*). Această familie de receptori (constituită din subunitățile I și II) își transmite semnalul prin intermediul unor proteine numite *smad* (fuziunea termenilor „sma" de la *Caenorhabditis elegans* și „mad" de la mamifere). Ca și proteinele STAT, smad-urile îndeplinesc un dublu rol, de tranductor al semnalului de la receptori și de factor de transcriere. Modul de acțiune pleomorf al acestor factori de creștere face ca ei să acționeze mai ales la nivel local (paracrin sau autocrin). Legarea anumitor proteine, cum ar fi folistatina (care se leagă de activină și de alți membri ai acestei familii), inactivează factorii de creștere și limitează distribuția lor.

RECEPTORII NUCLEARI

Familia receptorilor nucleari a ajuns să cuprindă aproape 100 de membri, dintre care mulți sunt considerați receptori orfani, deoarece liganzii acestora, dacă există, nu au fost încă identificați (**Fig. 1-2**). Altminteri, majoritatea receptorilor nucleari sunt clasificați pe baza naturii ligandului lor. Deși rolul final al tuturor receptorilor nucleari este stimularea sau inhibarea transcrierii genelor, unii (de exemplu, receptorul pentru glucocorticoizi) sunt întâlniți mai ales în citoplasmă, în timp ce alții (de exemplu, receptorul pentru hormonii tiroidieni) sunt localizați întotdeauna în nucleu. După atașarea ligandului, receptorii localizați în citoplasmă migrează în nucleu. Există tot mai multe dovezi că unii receptori nucleari (de exemplu, pentru glucocorticoizi sau estrogeni) pot acționa de asemenea la nivelul membranei sau în citoplasmă pentru a activa sau inhiba căi de transmitere a semnalului, ceea ce constituie un mecanism de interacțiune între receptorii membranari și nucleari.

Structura receptorilor nucleari a fost studiată intens, inclusiv prin cristalografie cu raze X. Domeniul de legare de ADN, care constă din două „zinc fingers", se cuplează cu secvențe specifice de recunoaștere a ADN-ului de la nivelul genelor țintă. Majoritatea receptorilor nucleari se leagă de ADN sub formă dimerică. Prin urmare, fiecare monomer recunoaște o anume secvență ADN, numită „semisitus". Receptorii pentru steroizi, printre care cei pentru glucocorticoizi, estrogen, progesteron și androgeni, se leagă de ADN sub formă de homodimeri. Datorită acestei simetrii, semisitusurile ADN pe care le recunosc sunt palindroame. Receptorii pentru hormonii tiroidieni, retinoizi, vitamina D și receptorii activați de proliferatorul peroxizomal se leagă de ADN mai ales sub formă de heterodimeri, în combinație cu receptorii X retinoizi (RXR). Semisecvențele lor ADN sunt dispuse sub formă de repetare directă.

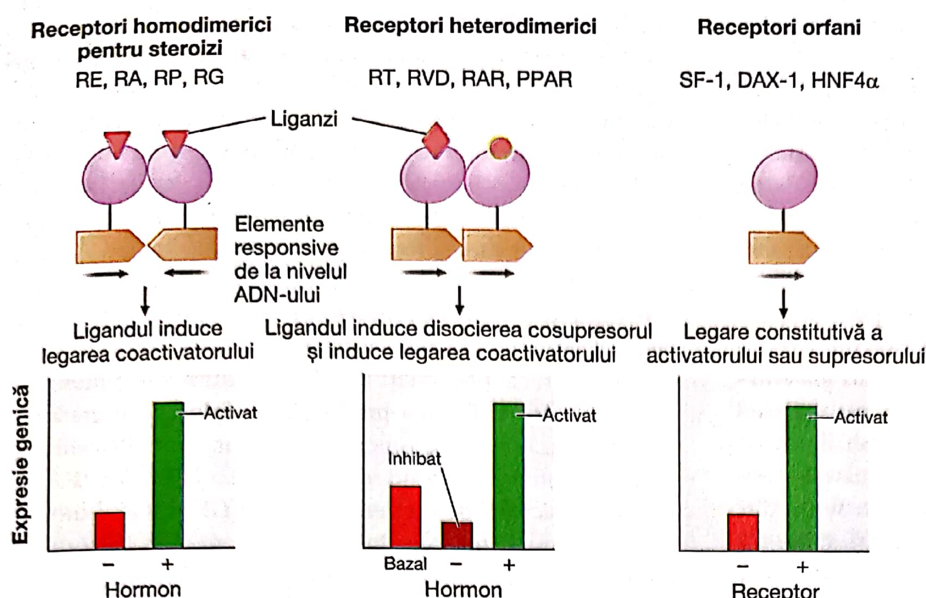


FIGURA 1-2
Transmiterea semnalului prin intermediul receptorilor nucleari. RE, receptor pentru estrogeni; RA, receptor pentru androgeni; RP, receptor pentru progesteron; RG, receptor pentru glucocorticoizi; RT, receptor pentru hormonii tiroidieni; RVD, receptor pentru vitamina D; RAR, receptor pentru acidul retinoic; PPAR, receptor activat de proliferatorul peroxizomal; FS-1, factorul steroidogenic 1; DAX, inversiunea sexuală dependentă de dozaj, hipoplazia congenitală de suprarenală, cromozomul X; HNF4α, factorul nuclear hepatic 4α.

Domeniul carboxi-terminal, care leagă hormonii, mediază controlul transcrierii. În cazul receptorilor tip II, cum ar fi receptorul pentru hormonul tiroidian (RT) și receptorii pentru acidul retinoic (RAR), în absența ligandului se leagă de receptorul proteinelor cosupresoare și inhibă transcrierea genică. Legarea hormonului induce modificări conformaționale care declanșează eliberarea proteinelor cosupresoare și determină atragerea unor coactivatori care stimulează transcrierea. Astfel, acești receptori pot media schimbări dramatice ale nivelului de activitate al genei. Există anumite boli determinate de reglarea deficitară a acestor evenimente. De exemplu, există mutații ale RT care previn disocierea proteinelor cosupresoare, ducând la apariția unei forme autozomal dominante de rezistență la acțiunea hormonului (Cap. 4). În cazul leucemiei promielocitare, fuziunea receptorului α pentru acidul retinoic (RARα) cu alte proteine nucleare provoacă o supresie genică anormală și împiedică diferențierea celulară normală. Tratamentul cu acid retinoic revocă această supresie și permite apariția diferențierii celulare și a apoptozei. Majoritatea receptorilor pentru steroizi de tip I interacționează slab cu proteinele cosupresoare, dar legarea ligandului induce totuși interacțiunea cu o serie de coactivatori.

Cristalografia prin raze X arată că diferite MSRE induc conformații distincte ale receptorului pentru estrogeni. Răspunsurile tisulare specifice pe care acești hormoni le determină la nivelul sânului, al oaselor și al uterului par să reflecte interacțiunile diferite cu coactivatorii. Complexul receptor-coactivator stimulează transcrierea genică prin diverse căi, printre care (1) recrutarea unor enzime (histon-acetiltransferazele) care modifică structura cromatinei, (2) interacțiunea cu factori de transcriere adiționali, la nivelul genei țintă, (3) interacțiunea directă cu componente ale aparatului general de transcriere, pentru a stimula rata de transcriere mediată de ARN-polimeraza II. Studiile asupra transcrierii mediate de receptori au arătat că este vorba de evenimente dinamice, care presupun succesiunea relativ rapidă (de exemplu, la 30-60 de minute) a complexelor de transcriere la nivelul unei anumite gene țintă.

ROLUL HORMONILOR

Rolul fiecărui hormon este descris în detaliu în capitolele care urmează. Totuși, este util să prezentăm faptul că majoritatea răspunsurilor biologice necesită asocierea mai multor căi hormonale diferite. Rolurile fiziologice ale hormonilor pot fi împărțite în trei mari grupe: (1) creșterea și diferențierea, (2) menținerea homeostaziei și (3) reproducerea.

CREȘTEREA

Fenomenul complex al creșterii este mediat de mai mulți factori hormonali și nutriționali (Cap. 2). Hipostaturalitatea poate fi cauzată de deficitul de GH, hipotiroidism, sindrom Cushing, pubertate precoce, malnutriție, boli cronice sau de anomalii genetice care afectează cartilajele de creștere metafizare (de exemplu, mutațiile FGFR3 sau SHOX). Unii factori (GH, IGF-I, hormonii tiroidieni) stimulează creșterea, în timp ce alții (hormonii sexuali) duc la închiderea cartilajelor de creștere. Pentru diagnosticul și tratamentul tulburărilor de creștere este necesară înțelegerea acestor interacțiuni hormonale. De exemplu, amânarea expunerii la niveluri ridicate de hormoni sexuali poate spori eficacitatea tratamentului cu GH.

MENȚINEREA HOMEOSTAZIEI

Deși practic toți hormonii afectează homeostazia, cei mai importanți dintre aceștia sunt următorii:

1. hormonii tiroidieni – controlează aproximativ 25% din metabolismul bazal în majoritatea țesuturilor;

2. cortizolul – pe lângă propriile sale efecte directe, are o acțiune permisivă pentru mulți hormoni;
3. PTH – reglează nivelul calciului și al fosforului;
4. ADH – reglează osmolaritatea serică prin controlul clearance-ului renal al apei libere;
5. mineralocorticoizii – reglează volumul intravascular și concentrația electroliților serici (Na+, K+);
6. insulina – menține un nivel corespunzător al glicemiei, à jeun și postprandial

Evitarea apariției hipoglicemiei este un exemplu impresionant de acțiune sinergică a mai multor hormoni (Cap. 20). Ca răspuns la repausul alimentar și la scăderea glicemiei, secreția de insulină este inhibată, ceea ce duce la scăderea captării glucozei și la stimularea glicogenolizei, lipolizei, proteolizei și gluconeogenezei, pentru a mobiliza rezervele de energie. În cazul apariției hipoglicemiei (de obicei din cauza administrării de insulină sau sulfonilureice), apare un răspuns de contrareglare foarte bine organizat – glucagonul și adrenalina stimulează rapid glicogenoliza și gluconeogeneza, în timp ce GH și cortizolul acționează timp de mai multe ore pentru a crește nivelul glucozei și a antagoniza acțiunea insulinei.

Deși clearance-ul apei libere este controlat în principal de ADH, cortizolul și hormonii tiroidieni sunt importanți pentru facilitarea răspunsului la ADH al tubilor renali (Cap. 3). PTH-ul și vitamina D funcționează în mod interdependent pentru a controla metabolismul calciului (Cap. 25). PTH-ul stimulează sinteza renală de 1,25-dihidroxivitamina D, care stimulează absorbția calciului în tractul gastrointestinal și amplifică efectele PTH de la nivelul oaselor. Creșterea nivelului calciului, împreună cu vitamina D, inhibă prin feedback secreția de PTH, menținând astfel un nivel constant al calciului.

În funcție de severitatea unui anume stres și de acțiunea lui acută sau cronică, se activează numeroase căi endocrine și citokine, pentru a genera un răspuns fiziologic corespunzător. În cazurile de stres acut sever, cum ar fi traumatismele sau șocul, este activat sistemul nervos simpatic și sunt eliberate catecolamine, ceea ce duce la creșterea debitului cardiac și pregătirea pentru acțiune a sistemului musculoscheletal. Catecolaminele duc de asemenea la creșterea tensiunii arteriale medii și stimulează producerea de glucoză. La nivelul hipotalamusului converg numeroase căi activate de stres, ceea ce stimulează eliberarea unor hormoni precum ADH și hormonul eliberator al corticotropinei (CRH – *corticotrophin releasing hormone*). Acești hormoni, alături de citokine (factorul de necroză tumorală α, IL-2, IL-6), determină creșterea secreției de ACTH și GH. ACTH stimulează glanda suprarenală, crește nivelul cortizolemiei, ceea ce ajută la menținerea tensiunii arteriale și la atenuarea răspunsului inflamator. Creșterea secreției de ADH acționează în sensul conservării apei libere.

REPRODUCEREA

Etapele reproducerii cuprind: (1) determinarea sexului în timpul dezvoltării fetale (Cap. 7), (2) maturizarea sexuală în timpul pubertății (Cap. 8 și 10); (3) concepția, sarcina, alăptarea și creșterea copiilor (Cap. 10); și (4) încetarea capacității reproductive la menopauză (Cap. 11). Fiecare dintre aceste stadii presupune interacțiunea atent reglată dintre mai mulți hormoni, fenomen ilustrat excelent de variațiile hormonale din timpul fiecărui ciclu menstrual de 28 de zile. În prima parte a fazei foliculare, secreția pulsatilă de LH și FSH stimulează maturizarea progresivă a foliculului ovarian. Aceasta duce la creșterea treptată a nivelului de estrogen și progesteron, ducând la sporirea sensibilității hipofizei pentru GnRH, ceea ce, alături de secreția accelerată de GnRH, declanșează eliberarea în cantități mari de LH și ruptura foliculului matur. Inhibina, o proteină produsă de celulele tecii granulare, stimulează creșterea foliculară și are un efect de feedback asupra hipofizei, inhibând selectiv secreția FSH, fără să afecteze LH. Factorii de creștere precum EGF și IGF-I modulează responsivitatea foliculului la gonadotropine. Factorul de creștere al endoteliului vascular și prostaglandinele sunt implicate în vascularizarea și ruperea foliculului.

În timpul sarcinii, producția crescută de prolactină, împreună cu hormonii sexuali sintetizați de placentă (de exemplu, estrogen și progesteron), pregătesc sânul pentru lactație. Estrogenii induc sinteza receptorilor pentru progesteron, ceea ce duce la creșterea sensibilității la progesteron. Pe lângă aceștia și alți hormoni implicați în lactație, sistemul nervos și ocitocina mediază reacția la supt și secreția laptelui.

SISTEMELE DE REGLARE HORMONALĂ PRIN FEEDBACK

Reglarea prin feedback, atât pozitiv, cât și negativ, reprezintă o trăsătură fundamentală a sistemului endocrin. Fiecare dintre axele majore ale sistemului hipotalamo-hipofizar este reglată prin feedback negativ, un proces care menține nivelul hormonilor într-un interval destul de strâns (Cap. 2). Printre exemplele de feedback negativ hipotalamo-hipofizar se numără: (1) efectul hormonilor tiroidieni asupra axei TRS-TSH, (2) efectul cortizolului asupra axei CRH-ACTH, (3) efectul hormonilor sexuali gonadali asupra axei GnRH-LH/FSH și (4) efectul IGF-I asupra axei GHRH-GH (GHRH – hormonul eliberator al hormonului de creștere, *growth hormone releasing hormone*) (**Fig. 1-3**). Aceste bucle reglatorii cuprind atât componente pozitive (de exemplu, TRH, TSH), cât și negative (de exemplu, T_4, T_3), ceea ce permite un control extrem de fin al nivelului hormonal. De exemplu, o scădere mică a nivelului hormonilor tiroidieni duce la creșterea rapidă a secreției de TRH și TSH, ceea ce stimulează glanda tiroidă și crește producția de hormoni tiroidieni. Atunci când hormonii tiroidieni ating nivelul normal, aceștia suprimă secreția de TRH și TSH prin feedback, și se ajunge astfel la o nouă stare de echilibru. Reglarea prin feedback este întâlnită și în cazul sistemelor care nu cuprind hipofiza, de exemplu reglarea PTH prin nivelul calcemiei, inhibarea secreției de insulină de către glucoză, și feedback-ul negativ al leptinei

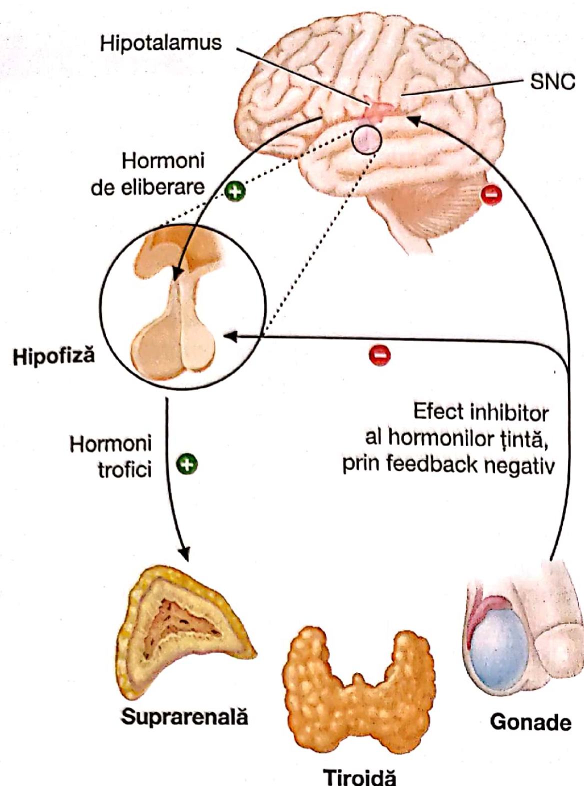


FIGURA 1-3
Reglare prin feedback a axelor endocrine. SNC, sistem nervos central.

asupra hipotalamusului. Cunoașterea mecanismelor de reglare prin feedback permite înțelegerea principiilor testelor endocrine (vezi mai jos).

Există și mecanisme de feedback pozitiv, dar acestea sunt mai puțin înțelese. Principalul exemplu este constituit de creșterea bruscă a nivelului de LH de la mijlocul ciclului ovarian, mediată de estrogeni. Deși un nivelul scăzut al estrogenilor, constant, are un efect inhibitor, creșterea progresivă a nivelului estrogenilor stimulează secreția de LH.

Acest efect, care reprezintă un exemplu de ritmicitate endocrină (vezi mai jos), presupune activarea secreției pulsatile a GnRH de la nivelul hipotalamusului. În plus, celulele gonadotrope sensibilizate de estrogeni sunt extrem de sensibile la acțiunea GnRH, ceea ce duce la o amplificare a secreției de LH de 10 până la de 20 de ori.

CONTROLUL PARACRIN ȘI AUTOCRIN

Exemplele sus-menționate de reglare prin feedback se referă la căi endocrine clasice, în care hormonii sunt secretați de o glandă și acționează asupra unei glande țintă aflate la distanță. Totuși, se adună tot mai multe informații despre sistemele de reglare locale, în care sunt implicați adesea factori de creștere. *Reglarea paracrină* se referă la factori eliberați de o celulă, care acționează asupra unor celule adiacente din același țesut. De exemplu, secreția de somatostatină din celulele δ ale insulelor Langerhans inhibă secreția de insulină din celulele β din vecinătate. *Reglarea autocrină* se referă la acțiunea unui factor asupra aceleiași celule care l-a produs. IGF-I acționează asupra multor celule care îl produc, printre care condrocite, epiteliul glandular mamar și celulele gonadale. Spre deosebire de mecanismele endocrine, cercetările asupra reglării paracrine și autocrine sunt dificile, deoarece concentrațiile locale ale factorilor de creștere sunt greu de măsurat.

Relațiile anatomice dintre glandele endocrine au, de asemenea, o mare influență asupra expunerii la hormoni – organizarea histologică a insulelor Langerhans favorizează comunicarea intercelulară; sistemul venos portal hipotalamo-hipofizar expune hipofiza unor concentrații mari de hormoni de eliberare hipotalamici; în testicul, tubii seminiferi sunt expuși unor concentrații mari de testosteron, sintetizat de celulele Leydig localizate printre tubii seminiferi; pancreasul primește informații despre aportul de nutrimente de la tractul digestiv; și ficatul este prima țintă a acțiunii insulinei datorită drenajului venos al pancreasului prin sistemul port.

BIORITMURILE HORMONALE

Sistemul de reglare a secreției hormonale prin feedback descris mai sus se suprapune peste bioritmul secreției hormonale, important pentru adaptarea la mediul înconjurător. Succesiunea anotimpurilor, alternanța zilnică lumină-întuneric, somnul, alimentația și stresul sunt câteva exemple de factori de mediu care influențează bioritmul hormonilor. *Ciclul menstrual* se repetă în medie la 28 de zile, timpul necesar pentru maturarea foliculară și ovulație (Cap. 10). Bioritmul aproape tuturor hormonilor hipofizari este corelat cu somnul și ritmul circadian, ceea ce duce la apariția unor variații ritmice, care se repetă aproximativ la fel, la 24 de ore. Axa HHS, de exemplu, prezintă vârfuri tipice de secreție ale ACTH și cortizolului dimineața devreme, cu un minim în cursul nopții. Cunoașterea acestor bioritmuri este importantă pentru diagnosticul și tratamentul afecțiunilor endocrine. Pacienții cu sindrom Cushing au de regulă la miezul nopții un nivel mai ridicat al cortizolului, față de persoanele normale (Cap. 5). În schimb, nivelul matinal al cortizolului este similar la cele două grupuri, deoarece nivelul cortizolului prezintă la persoanele normale o creștere fiziologică în acest moment a zilei. Axa HHS este mai susceptibilă la inhibare când corticosteroizii sunt administrați nocturn, deoarece astfel este inhibat puseul matinal de ACTH. Înțelegerea acestui bioritm permite administrarea corticoterapiei substitutive astfel încât să simuleze producția fiziologică, prin folosirea unor doze mai mari dimineața decât după-amiaza. Tulburările de somn pot altera reglarea hormonală. De exemplu, lipsa de somn produce o rezistență ușoară la insulină și hipertensiune arterială, care sunt reversibile, cel puțin pe termen scurt.

Alte bioritmuri endocrine prezintă variații mai rapide. Mulți dintre hormonii peptidici sunt secretați în pulsuri distincte, o dată la câteva ore. Secreția de LH și FSH este extrem de sensibilă la frecvența pulsațiilor GnRH. Secreția pulsatilă de GnRH este esențială pentru menținerea sensibilității hipofizare, pe când expunerea continuă la GnRH

duce la desensibilizarea hipofizei la acțiunea gonadotropilor. Această caracteristică a axei hipotalamo-hipofizo-gonadotropă permite folosirea agoniştilor GnRH cu durată lungă de acțiune pentru tratamentul pubertății precoce de origine centrală sau pentru scăderea nivelului de testosteron în cancerul de prostată.

Este important să luăm în calcul natura pulsatilă a secreției hormonale și variațiile ritmice ale producției hormonale atunci când comparăm nivelul seric al hormonilor cu valorile normale. Pentru unii hormoni au fost descoperiți markeri integrați care permit eludarea fluctuațiilor hormonale.

Ca exemplu, menționăm dozarea cortizolului din urina pe 24 de ore, IGF-I ca marker biologic al activității GH şi $HbA1_c$ ca un indicator al controlului glicemiei pe termen lung (săptămâni – luni).

Adesea, datele endocrinologice trebuie interpretate doar în contextul altor hormoni. De exemplu, nivelul PTH este apreciat de obicei în corelație cu calcemia. Creşterea calcemiei asociată cu un PTH crescut sugerează hiperparatiroidism, în timp ce scăderea PTH în această situație este cauzată cel mai probabil de o hipercalcemie malignă sau de altă cauză. La fel, nivelul TSH-ului ar trebui să fie crescut atunci când concentrațiile T_4 şi T_3 sunt scăzute, din cauza scăderii inhibiției prin feedback. Dacă acest lucru nu se întâmplă, este important să luăm în considerare hipotiroidismul secundar, determinat de o problemă la nivel hipofizar.

FIZIOPATOLOGIA AFECȚIUNILOR ENDOCRINE

Afecțiunile endocrine pot fi împărțite în trei mari clase: (1) excesul hormonal; (2) deficitul hormonal și (3) rezistența la acțiunea hormonilor (**Tabelul 1-2**).

CAUZE DE EXCES HORMONAL

Sindroamele de exces hormonal pot fi cauzate de proliferarea neoplazică a celulelor endocrine, boli autoimune şi de administrarea de hormoni în exces. Tumorile endocrine benigne, cum ar fi adenoamele paratiroidiene, hipofizare sau suprarenaliene, păstrează adesea capacitatea de a secreta hormoni, probabil pentru că sunt relativ bine diferențiate. Numeroase tumori endocrine prezintă mici defecte la nivelul „pragului" pentru reglarea prin feedback. De exemplu, în boala Cushing, alterarea inhibării prin feedback a secreției de ACTH este asociată cu producția autonomă de hormoni. Totuşi, celulele tumorale nu sunt complet rezistente la reglarea prin feedback, fapt dovedit de inhibarea secreției de ACTH prin doze mai mari de dexametazonă (de exemplu, testul cu dexametazonă în doze mari) (Cap. 5). Defecte asemănătoare ale pragului pentru feedback sunt întâlnite și în cazul adenoamelor paratiroidiene şi al nodulilor tiroidieni autonomi.

Bazele moleculare ale unora dintre tumorile endocrine, cum ar fi sindroamele MEN (MEN 1, 2A, 2B), au furnizat

TABELUL 1-2

CAUZELE DISFUNCȚIEI ENDOCRINE

TIPUL DE DISFUNCȚIE ENDOCRINĂ	EXEMPLE
Excesul hormonal	
Neoplazic	
Benign	Adenoame hipofizare, hiperparatiroidism, noduli autonomi tiroidieni sau suprarenalieni, feocromocitom
Malign	Cancer suprarenalian, carcinom medular tiroidian, carcinoid
Ectopic	Secreția ectopică de ACTH, SIADH
Neoplazii endocrine multiple	MEN 1, MEN 2
Autoimun	Boala Graves
Iatrogen	Sindromul Cushing, hipoglicemia
Infecțios/inflamator	Tiroidita subacută
Mutații activatoare ale receptorilor	LH, TSH, Ca^{2+} și receptorii pentru PTH, $G_s\alpha$
Deficitul hormonal	
Autoimun	Tiroidita Hashimoto, diabetul zaharat de tip 1, boala Addison, insuficiența poliglandulară
Iatrogenic	Hipopituitarismul sau hipotiroidismul secundar radioterapiei, chirurgia
Infecțios/inflamator	Insuficiența corticosuprarenală, sarcoidoza hipotalamică
Mutații hormonale	GH, LHβ, FSHβ, ADH
Defecte enzimatice	Deficitul de 21-hidroxilază
Defecte congenitale	Sindromul Kallman, sindromul Turner, factorii de transcriere
Carențe nutriționale sau de vitamine	Deficitul de vitamină D, deficitul de iod
Hemoragie/infarct	Sindromul Sheehan, insuficiența corticosuprarenală
Rezistența la acțiunea hormonilor	
Mutații ale receptorilor	
Membranari	GH, ADH, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptină, Ca^{2+}
Nucleari	RA, RT, RVD, RE, RG, PPARγ
Mutații la nivelul căii de semnalizare	Osteodistrofia ereditară Albright
Postreceptor	Diabetul zaharat tip 2, rezistența la leptină

Abrevieri: RA, receptori pentru androgeni; RE, receptori pentru estrogeni; RG, receptori pentru glucocorticoizi; PPAR, receptorul activat de proliferatorul peroxizomal; SIADH, sindromul de secreție inadecvată de ADH; RT, receptorul pentru hormonii tiroidieni; RVD, receptorul pentru vitamina D. Pentru celelalte abrevieri, vezi textul.

date importante despre tumorigeneză (Cap. 23). MEN 1 se caracterizează în principal prin triada: tumori ale paratiroidelor, insulelor Langerhans și hipofizare. MEN 2 predispune la carcinom medular tiroidian, feocromocitom și hiperparatiroidism. Gena *MEN1*, localizată pe cromozomul 11q13, codifică o presupusă genă supresoare tumorală, menina. Similar paradigmei descrise pentru prima dată în cazul retinoblastomului, indivizii afectați moștenesc o copie mutantă a genei *MEN1* și tumorigeneza începe după ce o a doua leziune, somatică, duce la pierderea funcției genei *MEN1* normale (prin deleție sau mutație punctiformă).

Spre deosebire de cazul inactivării unei gene supresoare tumorale, cum se întâmplă în cazul MEN1 și al majorității celorlalte cancere cu transmitere genetică, MEN2 se datorează unei mutații activatoare la nivelul unei singure alele. În acest caz, mutațiile activatoare ale protooncogenei *RET*, care codifică un receptor tirozin-kinazic, duc la hiperplazia celulelor C tiroidiene din copilărie, urmată de apariția cancerului medular tiroidian. Elucidarea acestui mecanism patogenic a permis efectuarea screeningului genetic precoce pentru detectarea mutației *RET*, la indivizii cu risc înalt de MEN2, ceea ce permite identificarea celor care ar beneficia de tiroidectomie profilactică și screening biochimic pentru feocromocitom și hiperparatiroidism.

În cazul mai multor RCPG au fost identificate mutații care activează calea de semnalizare intracelulară. De exemplu, mutația activatoare a receptorului pentru LH provoacă o formă de pubertate precoce cu transmitere autozomal dominantă, care apare doar la băieți, cauzată de stimularea prematură a sintezei testosteronului în celulele Leydig (Cap. 8). Mutațiile activatoare ale acestor RCPG sunt localizate de obicei în porțiunea transmembranară și induc cuplarea receptorului cu proteina $G_s\alpha$ chiar în absența hormonului. Prin urmare, este activată adenilat ciclaza și crește nivelul AMP ciclic, ceea ce simulează acțiunea hormonului. Un fenomen similar apare în cazul mutațiilor activatoare ale $G_s\alpha$. Atunci când acestea apar în perioadele timpurii ale dezvoltării, duc la apariția sindromului McCune-Albright. Atunci când apar doar la nivelul somatotropilor, mutațiile activatoare ale $G_s\alpha$ determină tumori secretante de GH și acromegalie (Cap. 2).

În boala Graves, afecțiune autoimună, interacțiunea anticorpilor cu receptorii pentru TSH simulează acțiunea TSH, ceea ce duce la hipersecreție hormonală (Cap. 4). La fel ca efectele mutațiilor activatoare ale receptorului pentru TSH, acești autoanticorpi stimulatori induc modificări conformaționale care scot receptorul din starea inactivă, ceea ce declanșează cuplarea receptorului cu proteinele G.

CAUZE DE DEFICIT HORMONAL

Majoritatea cazurilor de deficit hormonal sunt produse de distrugerea glandulară provocată de autoimunitate, intervenții chirurgicale, infecție, inflamație, infarct, hemoragie, infiltrare tumorală (Tabel 1-2). Afectarea autoimună a glandei tiroide (tiroidita Hashimoto) și a insulelor Langerhans (diabet zaharat de tip 1) reprezintă o cauză frecventă de afecțiuni endocrine. Deficitele hormonale mai pot fi cauzate de mutații ale numărului de hormoni, ale receptorilor hormonali, ale factorilor de transcriere, ale enzimelor și ale canalelor membranare.

REZISTENȚA LA ACȚIUNEA HORMONILOR

Sindroamele cele mai severe de rezistență la acțiunea hormonilor sunt produse de defecte moștenite ale receptorilor membranari și nucleari sau ale căilor de semnalizare intracelulară. Aceste afecțiuni se caracterizează prin deficitul acțiunii hormonale, în ciuda nivelurilor hormonale crescute. În cazul rezistenței totale la androgeni, de exemplu, mutația receptorului pentru androgeni determină un fenotip feminin la o persoană cu genotip masculin (XY), deși nivelul de LH și testosteron sunt crescute (Cap. 7). Pe lângă aceste afecțiuni genetice destul de rare, mai frecvente sunt formele dobândite de rezistență funcțională la acțiunea hormonilor, cum ar fi rezistența la insulină în diabetul zaharat de tip 2, rezistența la leptină în obezitate și rezistența la GH în stările catabolice. În patogeneza acestei rezistențe funcționale sunt implicate down-reglarea receptorilor și pierderea sensibilității căilor de semnalizare intracelulară, postreceptor; formele funcționale de rezistență sunt de obicei reversibile.

ABORDAREA PACIENTULUI Bolile endocrine

Datorită faptului că majoritatea glandelor sunt relativ inaccesibile, examinarea se axează de obicei pe manifestările excesului sau deficitului hormonal, precum și pe examinarea directă a glandelor palpabile, cum ar fi tiroida și gonadele. Din aceste motive este important să evaluăm pacienții ținând cont de simptomele pe care le prezintă, starea generală a sistemelor organismului, antecedentele familiale și sociale, și expunerea la medicamente care ar putea afecta sistemul endocrin. Pentru a detecta semnele și simptomele subtile care pot sugera o afecțiune endocrină subiacentă este nevoie de un excelent simț clinic. De exemplu, un pacient cu sindrom Cushing poate prezenta semne specifice, cum ar fi redistribuția țesutului adipos, vergeturi și slăbiciune a musculaturii proximale, pe lângă manifestări întâlnite frecvent în populația generală, precum obezitatea, faciesul pletoric, hipertensiunea arterială, intoleranța la glucoză. Similar, debutul insidios al hipertiroidismului – cu lentoare mintală, oboseală, uscăciune a pielii și altele – poate fi greu de deosebit de alte simptome asemănătoare, nespecifice, din populația generală. Decizia de a demara o evaluare mai extinsă a acestor simptome necesită o judecată clinică bazată pe cunoașterea prevalenței bolii și a fiziopatologiei ei. Analizele de laborator joacă un rol esențial în endocrinologie, permițând aprecierea cantitativă a concentrației hormonilor și a variațiilor lor. Testele imagistice, precum tomografia computerizată, RMN,

ecografia tiroidiană sau abdominală, sunt de asemenea utile pentru diagnosticul afecţiunilor endocrine. Totuşi, aceste teste se folosesc de obicei doar după ce tulburarea hormonală a fost identificată prin teste biochimice.

DOZAREA HORMONALĂ ŞI TESTELE ENDOCRINE Testele radioimunologice reprezintă cea mai importantă metodă de diagnostic în endocrinologie, deoarece permit determinări cantitative, sensibile şi specifice ale concentraţiilor hormonale bazale şi ale variaţiilor acestora. Aceste teste folosesc anticorpi pentru a detecta anumiţi hormoni. Pentru majoritatea hormonilor peptidici, aceste teste folosesc astăzi două tipuri de anticorpi pentru a creşte afinitatea legăturilor formate şi specificitatea. Există numeroase variante ale acestor teste; o variantă uzuală foloseşte un anticorp pentru a ataşa antigenul (hormonul) de o suprafaţă fixă şi un al doilea anticorp, cuplat cu un semnal chemoluminescent (ICMA) sau radioactiv (IRMA), pentru a detecta antigenul. Aceste teste sunt suficient de sensibile pentru a detecta concentraţii hormonale de ordinul picomolilor până la nanomoli şi pot distinge cu uşurinţă între proteine cu asemănări structurale, cum sunt PTH şi PTHrP. Există numeroase alte tehnici folosite pentru dozarea anumitor hormoni, cum ar fi spectroscopia de masă, diverse forme de cromatografie şi metode enzimatice; testele pe animale sunt foarte rar folosite azi.

Majoritatea dozărilor hormonale folosesc probe de plasmă sau ser. Totuşi, dozarea hormonilor urinari îşi păstrează utilitatea în anumite cazuri. Colectarea urinei pe 24 de ore permite evaluarea globală a producţiei unui hormon sau metabolit, majoritatea acestora având niveluri fluctuante pe parcursul unei zile. Este important să se asigure colectarea completă a urinei din 24 de ore; dozarea concomitentă a creatininei permite un control intern al corectitudinii colectării urinei şi poate fi folosită pentru a ajuata anumite dozări hormonale. Dozarea cortizolului liber din urina pe 24 de ore reflectă cu acurateţe cantitatea de cortizol liber, apreciind destul de exact cantitatea de hormon nelegat. Alte determinări urinare uzuale sunt: 17-hidroxicorticosteroizii, 17-cetosteroizii, acidul vanilmandelic, metanefrinele, catecolaminele, acidul 5-hidroxiindolacetic şi calciul.

Valoarea dozării concentraţiei unui hormon depinde de interpretarea corectă, în funcţie de contextul clinic. Valorile normale ale celor mai mulţi hormoni se situează într-un interval destul de larg, variind adesea cu un factor de doi până la zece. Pentru mulţi hormoni, valorile normale depind de vârstă şi sex. Deci folosirea unor valori normale corespunzătoare reprezintă o parte esenţială a interpretării testelor hormonale. Trebuie luate în considerare, de asemenea, natura pulsatilă a secreţiei hormonale şi factorii care influenţează secreţia, precum somnul, mesele, medicamentele. Concentraţia cortizolului creşte de cinci ori între miezul nopţii şi dimineaţă; nivelul hormonilor sexuali variază extrem de mult în timpul ciclului menstrual feminin.

În cazul multor sisteme endocrine se pot obţine informaţii importante prin măsurarea nivelurilor bazale ale hormonilor, mai ales atunci când se dozează simultan diferite componente ale axei endocrine. De exemplu, testosteronul scăzut şi LH crescut sugerează o problemă gonadală primară, iar atunci când şi LH şi testosteronul sunt scăzute este vorba probabil de o afecţiune hipotalamo-hipofizară. Deoarece TSH-ul este un indicator sensibil al funcţiei tiroidiene, este folosit în general ca test de primă intenţie pentru afecţiunile tiroidiene. Un nivel crescut al TSH se datorează aproape întotdeauna unei hipotiroidii primare, în timp ce TSH-ul scăzut este cel mai adesea rezultatul unei tireotoxicoze. Aceste ipoteze pot fi confirmate de dozarea nivelului tiroxinei libere. Nivelurile crescute ale calciului şi PTH indică un hiperparatiroidism, pe când PTH este scăzut în hipercalcemia din bolile maligne sau granulomatoze. Un ACTH scăzut în condiţiile unei hipercortizolemii sau creşteri a cortizolului liber urinar apare în cazul adenoamelor suprarenaliene secretante.

Se întâmplă adesea, totuşi, ca nivelurile bazale ale hormonilor din anumite afecţiuni endocrinologice să se situeze în limitele normale. În aceste cazuri se folosesc teste de provocare, pentru a diferenţia cele două grupuri. Există numeroase teste endocrine de provocare, dar toate au la bază principiul reglării prin feedback, şi majoritatea răspunsurilor pot fi memorate pe baza modalităţilor de reglare a axelor endocrine. *Testele de inhibiţie* se folosesc când este suspectată o hiperfuncţie endocrină. Un exemplu este testul de supresie la dexametazonă, folosit în evaluarea sindromului Cushing (Cap. 2 şi 5). *Testele de stimulare* sunt folosite de obicei pentru evaluarea unei hipofuncţii endocrine. De exemplu, testul de stimulare cu ACTH se foloseşte la pacienţii cu suspiciune de insuficienţă corticosuprarenală, pentru aprecierea răspunsului glandei suprarenale. Alte teste de stimulare folosesc hormoni eliberatori hipotalamici, cum ar fi TRH, GnRH, CRH şi GHRH, pentru a evalua rezerva hormonală hipofizară (Cap. 2). Hipoglicemia indusă de insulină stimulează secreţia hipofizară de ACTH şi GH. Testele de stimulare care au la bază reducerea sau inhibarea sintezei hormonilor endogeni se folosesc rareori astăzi. Exemplele cuprind inhibarea sintezei de cortizol cu metiraponă şi inhibarea feedbackului estrogenic prin clomifen.

SCREENING-UL ŞI EVALUAREA ÎN CAZUL AFECŢIUNILOR ENDOCRINE FRECVENTE Există numeroase afecţiuni endocrine cu o prevalenţă crescută în populaţia adultă (Tabelul 1-3) şi acestea pot fi diagnosticate şi tratate de medicii internişti, medicii de familie sau de alţi practicanţi ai medicinei primare. Prevalenţa crescută şi impactul clinic al unora dintre afecţiunile endocrine justifică o căutare a semnelor lor în timpul unei examinări fizice de rutină; screeningul prin teste de laborator este indicat doar în cadrul unor populaţii selectate, cu risc înalt.

TABELUL 1-3

EXEMPLE DE AFECȚIUNI ENDOCRINE ȘI METABOLICE MAI FRECVENTE LA ADULT

AFECȚIUNEA	PREVALENȚA APROXIMATIVĂ ÎN RÂNDUL ADULȚILOR[a]	INDICAȚII DE SCREENING SAU TESTE DE LABORATOR[b]	CAPITOL
Obezitatea	31% IMC ≥ 30 65% IMC ≥ 25	Calcularea IMC Măsurarea circumferinței abdominale Excluderea cauzelor secundare Evaluarea eventualelor complicații / comorbidități	17
Diabetul zaharat de tip II	>7%	După vârsta de 45 ani, screening o dată la 3 ani sau mai des în cazul grupurilor cu risc înalt: glicemia à jeun > 126 mg/dL orice glicemie > 200 mg/dL HbA1c crescută Evaluarea eventualelor complicații / comorbidități	19
Dislipidemia	20–25%	Dozarea colesterolului o dată la 5 ani; mai des în cazul grupurilor cu risc înalt Profil lipidic (LDL, HDL) în caz de hipercolesterolemie, BCI, diabet zaharat Identificarea eventualelor cauze secundare	21
Hipotiroidismul	5–10% dintre femei 0,5–2% dintre bărbați	TSH; T_4 liber pentru confirmare Screening la femeile peste 35 de ani, ulterior o dată la 5 ani	4
Boala Graves	1–3% dintre femei 0.1% dintre bărbați	TSH, T_4 liber	4
Nodulii tiroidieni și neoplazia	2–5% palpabili >25% ecografic	Examen fizic al tiroidei Puncție-biopsie cu ac fin	4
Osteoporoza	5–10%dintre femei 2–5% dintre bărbați	Măsurarea osteodensitometriei osoase la femeile peste 65 de ani sau aflate la menopauză, sau în cazul bărbaților cu risc crescut Excluderea cauzelor secundare	28
Hiperparatiroidismul	0.1–0.5%, femei > bărbați	Calcemie PTH în cazul calcemiei crescute Evaluarea comorbidităților	27
Infertilitatea	10% dintre cupluri	Investigația ambilor parteneri Spermogramă la bărbați Evaluarea ciclurilor ovariene la femei Teste suplimentare, după caz	8, 10
Sindromul de ovar polichistic	5–10% dintre femei	Testosteronul liber, DHEA Evaluarea eventualelor comorbidități	10
Hirsutismul	5–10%	Testosteronul liber, DHEA Excluderea cauzelor secundare Teste suplimentare, după caz	13
Menopauza	Vârsta medie: 51 de ani	FSH	12
Hiperprolactinemia	15% dintre femeile cu amenoree sau galactoree	Dozarea PRL RMN, dacă nu este indusă de medicație	2
Disfuncția erectilă	20–30%	Anamneză amănunțită, PRL, testosteron Identificarea eventualelor cauze secundare (de exemplu, diabetul)	15
Ginecomastia	15%	Adesea nu este nevoie de nicio investigație Se ia în considerare un eventual sindrom Klinefelter Se iau în considerare reacțiile secundare medicamentoase, hipogonadismul, afecțiunile hepatice	8
Sindromul Klinefelter	0.2% dintre bărbați	Cariotipul Testosteronul	7
Deficiența de vitamină D	40–50%	Măsurarea vitaminei D 25-OH serice Se iau în considerare eventuale comorbidități	25
Sindromul Turner	0.03% dintre femei	Cariotipul Evaluarea eventualelor comorbidități	7

[a] În cazul majorității afecțiunilor, prevalența variază în funcție de etnie și vârstă. Cifrele se referă mai ales la populația din SUA.
[b] Vezi fiecare capitol pentru mai multe informații despre diagnostic și tratament. La pacienții cu semne sau simptome de boală sau la cei cu risc înalt sunt recomandate investigații la vârste mai tinere.
Abrevieri: IMC, indice de masă corporală; BCI, boală cardiacă ischemică; DHEA, dihidroepiandosteronă; HDL, lipoproteine cu densitate mare; LDL, lipoproteine cu densitate mică. Pentru celelalte abrevieri, vezi textul.

SECȚIUNEA I

AFECȚIUNILE HIPOFIZEI, ALE TIROIDEI ȘI ALE GLANDELOR SUPRARENALE

CAPITOLUL 2

AFECȚIUNILE ADENOHIPOFIZEI ȘI ALE HIPOTALAMUSULUI

Shlomo Melmed ■ J. Larry Jameson

Hipofiza anterioară (adenohipofiza) este considerată adesea principala glandă endocrină, deoarece controlează, alături de hipotalamus, complexul sistem de reglare al multor alte glande endocrine. Adenohipofiza produce șase hormoni principali: (1) prolactina (PRL), (2) hormonul de creștere (*growth hormone* – GH), (3) hormonul adrenocorticotrop (ACTH), (4) hormonul luteinizant (LH), (5) hormonul foliculostimulator (FSH) și (6) hormonul tireotrop (tireotropina, TSH – *thyroid stimulating hormone*) (Tabelul 2-1). Secreția hormonilor hipofizari este pulsatilă, ceea ce reflectă stimularea de către o serie de factori de eliberare hipotalamici specifici. Fiecare dintre acești hormoni hipofizari

TABELUL 2-1

EXPRESIA ȘI REGLAREA HORMONILOR ADENOHIPOFIZARI

CELULELE	CORTICOTROPE	SOMATOTROPE	LACTOTROPE	TIREOTROPE	GONADOTROPE
Factorul de transcriere cu specificitate tisulară	T-Pit	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
Apariția în perioada fetală	Săptămâna 6	Săptămâna 8	Săptămâna 12	Săptămâna 12	Săptămâna 12
Hormonul	POMC	GH	PRL	TSH	FSH LH
Proteina	Polipeptid	Polipeptid	Polipeptid	Glicoproteină cu subunități α, β	Glicoproteină cu subunități α, β
Aminoacizi	266 (ACTH 1-39)	191	199	211	210 204
Stimulatori	CRH, AVP, gp-130, citokinele	GHRH, grelina	Estrogeni, TRH, VIP	TRH	GnRH, activine, estrogeni
Inhibitori	Glucocorticoizii	Somatostatina, IGF-1	Dopamina	T_3, T_4, dopamina, somatostatina, glucocorticoizii	Hormonii sexuali, inhibina
Glanda țintă	Corticosuprarenala	Ficatul, alte țesuturi	Sânul, alte țesuturi	Tiroida	Ovarele, testiculele
Efect trofic	Producerea de hormoni corticosteroizi	Producerea de IGF-1, inducerea creșterii, antagonizarea insulinei	Producția lactată	Sinteza și secreția de T_4	Producerea hormonilor sexuali, creșterea foliculară, maturizarea celulelor germinative
Nivelul normal	ACTH, 4-22 pg/L	< 0,5 μg/L[a]	B < 15; F < 20 μg/L	0,1-5 mU/L	B, 5-20 UI/L, F (bazal), 5-20 UI/L

[a] Secreția hormonală calculată pe 24 de ore.

Abrevieri: B, bărbați; F, femei. Pentru celelalte abrevieri, vezi textul.

Sursa: adaptat după I. Shimon, S. Melmed, în S. Melmed, P. Conn (editori): *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ, Humana, 2005.

generează răspunsuri specifice în țesuturile periferice țintă. La rândul lor, hormonii produși de aceste glande periferice au un efect de feedback negativ asupra hipotalamusului și a hipofizei, care contribuie la reglarea funcției hipofizare (Fig. 2-1). Tumorile hipofizare duc la apariția unor sindroame de hipersecreție hormonală specifice. Deficitul hormonal poate fi moștenit sau dobândit. Din fericire, există tratamente eficiente pentru diversele sindroame provocate de excesul sau deficitul de hormoni hipofizari. Totuși, aceste diagnostice sunt adesea dificil de stabilit, ceea ce subliniază importanța recunoașterii manifestărilor clinice discrete și a efectuării testelor de laborator corespunzătoare. Pentru prezentarea afecțiunilor hipofizei posterioare sau neurohipofizei, vezi cap. 3.

ANATOMIE ȘI EMBRIOLOGIE

ANATOMIE

Glanda hipofiză cântărește aproximativ 600 mg și este localizată la nivelul șeii turcești, ventral de diafragma selară; este alcătuită din doi lobi, anterior și posterior, diferiți din punct de vedere anatomic și funcțional. Șaua turcească are raporturi cu structuri vasculare și nervoase precum sinusul cavernos, nervii cranieni și chiasma optică. Astfel, procesele proliferative intraselare pot avea un efect de masă important, pe lângă răsunetul endocrinologic.

Neuronii hipotalamici sintetizează factori eliberatori și inhibitori specifici, secretați direct în sistemul vascular port al tijei hipotalamo-hipofizare. Vascularizația glandei hipofize este asigurată de arterele hipofizare superioară și inferioară (Fig. 2-2). Plexul portal hipotalamo-hipofizar reprezintă principala sursă de sânge a hipofizei anterioare, ceea ce permite transmiterea eficientă a secreției pulsatile a peptidelor hipotalamice fără o diluție sistemică semnificativă; prin urmare, celulele hipofizare sunt expuse factorilor eliberatori

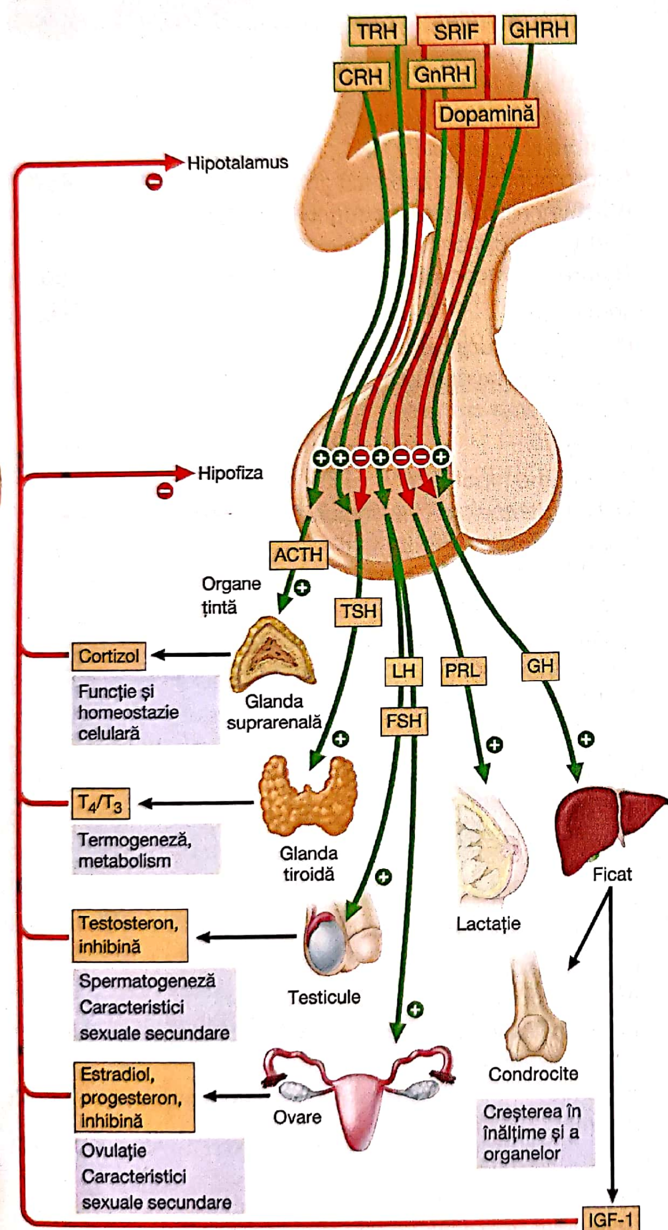


FIGURA 2-1
Reprezentare schematică a axelor hipofizare. Hormonii hipotalamici reglează secreția hormonilor trofici adenohipofizari, care determină la rândul lor secreția hormonală a glandelor țintă. Hormonii periferici reglează secreția hipotalamică și hipofizară prin feedback. Pentru abrevieri, vezi textul.

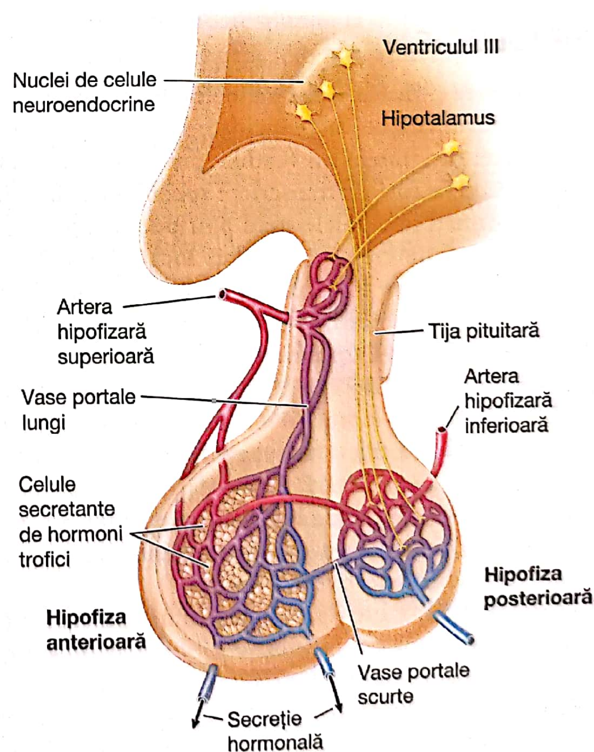


FIGURA 2-2
Reprezentare schematică a vascularizației hipotalamo-hipofizare. Nucleii hipotalamici produc hormoni care trec prin sistemul port și ajung la celulele adenohipofizei, reglând secreția hormonală hipofizară. Hormonii hipofizei posterioare provin din prelungirile neuronale directe.

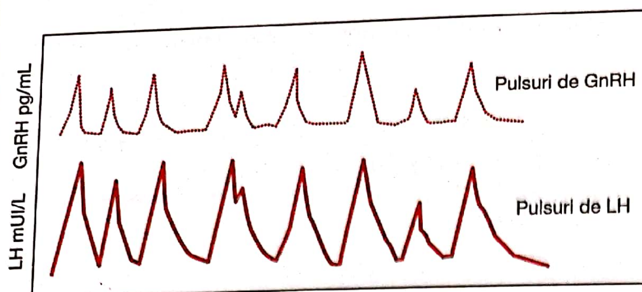


FIGURA 2-3
Pulsurile de hormon eliberator de gonadotropină (gonadotropin-releasing hormone – GnRH) determină secreția pulsatilă de hormon luteinizant (LH).

sau inhibitori și își eliberează la rândul lor hormonii sub formă de pulsuri discrete (Fig. 2-3).

Hipofiza posterioară este vascularizată de arterele hipofizare inferioare. Spre deosebire de hipofiza anterioară, lobul posterior este inervat direct de neuronii hipotalamici (tracturile nervoase supraoptico-hipofizar și tubero-hipofizar) prin intermediul tijei pituitare (Cap. 3). Astfel, producția de ADH (hormon antidiuretic, vasopresină) și oxitocină de la nivelul neurohipofizei este foarte sensibilă la distrugerea neuronală datorată leziunilor care afectează tija pituitară sau hipotalamusul.

EMBRIOLOGIE

Diferențierea și maturizarea celulelor adenohipofizei în perioada embrionară au fost elucidate în detaliu. Dezvoltarea hipofizei din punga lui Rathke presupune o asociere complexă de factori de transcriere specifici fiecărei linii celulare, exprimați în celulele stem pluripotente, și de gradiente de factori de creștere secretați local (Tabelul 2-1). Factorul de transcriere Pit-1 determină exprimarea în celulele somatotrope, lactotrope și tireotrope a GH, PRL și TSH, respectiv. Prezența unui nivel crescut de receptori estrogenici în celulele care conțin Pit-1 favorizează expresia PRL, în timp ce factorul tireotropic embrionar (TEF) induce expresia TSH. Pit-1 se leagă de elementele reglatoare ale genelor pentru GH, PRL și TSH, precum și de locusurile de recunoaștere de la nivelul propriului său promotor, ceea ce constituie un mecanism pentru menținerea stabilității fenotipice selective a hipofizei.

Factorul de transcriere Prop-1 determină dezvoltarea la nivelul hipofizei a unor linii celulare specifice pentru Pit-1, precum și a gonadotropilor. Dezvoltarea ulterioară a celulelor gonadotrope este continuă cu expresia specifică acestor celule a genelor pentru receptorii nucleari, factorul steroidogenic (SF-1) și DAX-1. Pentru dezvoltarea celulelor gonadotrope, care exprimă gena proopiomelanocortinei (POMC), este nevoie de factorul de transcriere T-Pit. Anomaliile de dezvoltare hipofizare provocate de mutații ale Pit-1, Prop-1, SF-1, DAX-1 și T-Pit determină o serie de deficite ale hormonilor hipofizari, selective sau combinate, extrem de rare.

INSUFICIENȚA HIPOTALAMICĂ ȘI ADENOHIPOFIZARĂ

Hipopituitarismul este cauzat de tulburări ale producerii unuia sau a mai multor hormoni trofici adenohipofizari. Disfuncția hipofizară poate avea la bază o afecțiune moștenită; mai frecvent, este dobândită și este rezultatul efectului de masă al unei tumori sau consecința unor leziuni vasculare sau inflamatorii. Aceste procese pot afecta de asemenea sinteza sau secreția hormonilor hipotalamici, ceea ce duce la insuficiență hipofizară (Tabelul 2-2).

TABELUL 2-2

ETIOLOGIA HIPOPITUITARISMULUI[a]
Defecte congenitale sau structurale
Defecte ale factorilor de transcriere
Displazia sau aplazia hipofizară
Tumoră congenitală a SNC, encefalocel
Sindromul de șa turcească goală („empty sella") primar
Afecțiuni hipotalamice congenitale (displazia septo-optică, sindromul Prader-Willi, sindromul Laurence-Moon-Biedl, sindromul Kallman
Traumatisme
Rezecție chirurgicală
Leziuni induse de radiații
Traumatisme craniene
Neoplazii
Adenoame hipofizare
Tumori paraselare (meningioame, germinoame, ependimoame, glioame)
Chist Rathke
Craniofaringioame
Hamartoame hipotalamice, gangliocitoame
Metastaze hipofizare (carcinom de sân, plămân, colon)
Limfoame și leucemii
Meningioame
Afecțiuni infiltrative/inflamatorii
Hipofizită limfocitară
Hemocromatoză
Sarcoidoză
Histiocitoza X
Hipofizită granulomatoasă
Afecțiuni vasculare
Infarct hipofizar
Legate de sarcină (infarct asociat cu diabetul zaharat; necroza postpartum)
Siclemie
Arterită
Infecții
Fungice (histoplasmoză)
Parazitare (toxoplasmoză)
Tuberculoză
Pneumocystis carinii

[a] Deficitul de hormoni trofici cauzat de compresia sau distrugerea hipofizei apare de regulă secvențial: GH > FSH > LH > TSH > ACTH. În perioada copilăriei, prima manifestare este cel mai frecvent deficitul statural, iar la adulți primul simptom este hipogonadismul.

CAUZE CONGENITALE ȘI GENETICE DE HIPOPITUITARISM

Displazia hipofizară

Displazia hipofizară poate duce la dezvoltarea unei glande hipofizare aplastice, hipoplastice sau ectopice. Deoarece dezvoltarea hipofizei presupune migrarea pe linia mediană a celulelor din punga lui Rathke de la nivelul nazofaringelui, afecțiunile craniofaciale care implică și linia mediană pot fi asociate cu displazie hipofizară. La nou-născut, insuficiența hipofizară dobândită se poate datora și leziunilor perinatale, printre care hemoragia craniană, asfixia și nașterea în prezentație pelvină.

Displazia septo-optică

Disfuncția hipotalamică și hipopituitarismul pot fi cauzate și de disgenezia septum pellucidum sau a corpului calos. Copiii afectați prezintă o mutație a genei *HESX1*, implicată în etapele timpurii ale dezvoltării prozencefalului ventral. Acești copii prezintă diverse asocieri dintre palatoschizis, sindactilie, malformații auriculare, hipertelorism, atrofie optică, micropenis, anosmie. Disfuncția hipofizară duce la diabet insipid, deficit de GH și nanism, și, ocazional, deficit de TSH.

Mutații ale factorilor tisulari specifici

Câțiva factori de transcriere hipofizari cu specificitate celulară, precum Pit-1 și Prop-1, sunt esențiali pentru dezvoltarea și funcționarea diferitelor linii celulare ale adenohipofizei. Mutațiile autozomal dominante sau recesive ale Pit-1 determină deficite combinate de GH, PRL și TSH. Acești pacienți prezintă nanism și diferite grade de hipotiroidism. Hipofiza poate apărea hipoplazică la examinarea prin rezonanță magnetică (RMN).

Prop-1 este exprimat devreme în cursul dezvoltării hipofizei și pare a fi necesar pentru funcția Pit-1. Mutațiile familiale și sporadice ale *PROP1* duc la deficite combinate de GH, PRL, TSH și gonadotropină. Peste 80% dintre acești pacienți prezintă nanism; la atingerea vârstei adulte, toți prezintă deficit de TSH și gonadotropine, și la un mic procent apare ulterior deficitul de ACTH. Din cauza deficitului de gonadotropină, pubertatea nu apare în mod spontan. În unele cazuri, hipofiza este mărită. Mutațiile *TPIT* duc la deficit de ACTH asociat cu hipocorticism.

Afecțiuni hipotalamice moștenite

Sindromul Kallmann

Acest sindrom apare din cauza tulburărilor de sinteză a gonadoliberinei (GnRH) la nivelul hipotalamusului și se asociază cu anosmie sau hipoosmie cauzată de agenezia sau hipoplazia de bulb olfactiv (Cap. 8). Acest sindrom se poate asocia și cu daltonism, atrofie optică, surditate neurosenzorială, palatoschizis, malformații renale, criptorhidie și anomalii neurologice cum ar fi sindromul mișcărilor în oglindă. Defecte la nivelul genei *KAL* X-linkată împiedică migrarea în cursul perioadei embrionare a neuronilor secretori de GnRH de la nivelul plăcii olfactive în hipotalamus. Pe lângă mutația *KAL*, mai există și alte anomalii genetice care pot determina deficitul izolat de GnRH, fiind descrise moduri de transmitere autozomal recesive (de exemplu, *GPR54*, *KISS1*) sau dominante (de exemplu, *FGFR1*), existând o listă tot mai mare de gene asociate cu deficitul de GnRH (*GNRH1*, *PROK2*, *PROKR2*, *CH7*, *PCSK1*, *FGF8*, *TAC3*, *TACR3*). În cazul deficitului de GnRH nu se instalează pubertatea. La băieți manifestările sunt pubertatea întârziată și hipogonadismul accentuat, cuprinzând și micropenie, probabil din cauza nivelului scăzut de testosteron din timpul copilăriei. Fetele prezintă amenoree primară și absența dezvoltării caracterelor sexuale secundare.

Sindromul Kallmann și celelalte cauze de deficit moștenit de GnRH sunt caracterizate printr-un nivel scăzut al LH și FSH, și al hormonilor sexuali (testosteron sau estradiol). În cazurile sporadice de deficit izolat de gonadotropine, diagnosticul este unul de excludere, după eliminarea tuturor celorlalte cauze de insuficiență hipotalamo-hipofizară. Administrarea repetată de GnRH duce la apariția unei secreții hipofizare normale de gonadotropine, ceea ce indică un defect hipotalamic.

Tratamentul pe termen lung al băieților cu gonadotropină corionică umană (hCG) sau testosteron permite apariția pubertății și a caracterelor sexuale secundare; în cazul fetelor se folosește administrarea ciclică de estrogen și progestină. Fertilitatea poate ajunge la normal prin tratament cu gonadotropine sau prin folosirea unui injectomat portabil care administrează GnRH pulsatil, subcutanat.

Sindromul Bardet-Biedl

Acest sindrom cu transmitere genetică reprezintă o boală rară, heterogenă, caracterizată prin retard mintal, malformații renale, obezitate, hexadactilie, bradidactilie sau sindactilie. Se asociază uneori diabetul insipid central. Deficitul de GnRH apare la 75% dintre bărbații afectați și la jumătate dintre femei. Degenerarea retiniană începe precoce în copilărie și majoritatea pacienților sunt orbi la vârsta de 30 ani. Au fost identificate numeroase subtipuri ale sindromului Bardet-Biedel (SBB), cu linkaj genetic la cel puțin nouă locusuri diferite. Mai multe dintre aceste locusuri reprezintă gene implicate în funcționarea corpusculului bazal al cililor, ceea ce ar putea explica diversele manifestări clinice.

Leptina și mutațiile receptorilor pentru leptină

Deficitul de leptină sau anomaliile receptorului său produc un spectru larg de anomalii hipotalamice, printre care hiperfagia, obezitatea și hipogonadismul central (Cap. 16). Producția scăzută de GnRH la acești pacienți duce la sinteză și eliberare redusă a LH și FSH din hipofiză.

Sindromul Prader-Willi

Acesta este un sindrom genetic cu afectare poligenică, ce apare din cauza deleției copiei paterne a genei amprentate *SNRPN*, a genei *NECDIN* și, posibil, și a altor gene de

pe cromozomul 15q. Sindromul Prader-Willi este asociat cu hipogonadism hipogonadotropic, hiperfagie și obezitate, hipotonie musculară cronică, retard mintal și diabet zaharat de tip 2. Există malformații multiple la nivelul craniului, al ochilor, al urechilor, al mâinilor și al picioarelor. Au fost descrise dimensiuni scăzute ale nucleilor hipotalamici care produc oxitocină și ADH. Sinteza deficitară de GnRH este demonstrată de faptul că tratamentul cronic cu GnRH duce la eliberarea normală de LH și FSH.

HIPOPITUITARISMUL DOBÂNDIT

Hipopituitarismul poate fi provocat de: traumatisme accidentale sau din timpul intervențiilor neurochirurgicale; afecțiuni vasculare cum ar fi infarctul; tumori hipotalamice sau hipofizare cum ar fi adenoamele, craniofaringioamele, limfoamele sau metastazele; afecțiuni inflamatorii precum hipofizita limfocitară; boli infiltrative, de exemplu, sarcoidoza, hemocromatoza sau tuberculoza; sau iradiere.

Există tot mai multe date care atestă faptul că pacienții cu leziuni cerebrale, cum ar fi traumatismele, hemoragia subarahnoidină sau iradierea, prezintă hipopituitarism tranzitor și necesită supraveghere endocrinologică intermitentă pe termen lung, deoarece la 25-40% dintre ei vor apărea insuficiența hipotalamică sau hipofizară permanentă.

Afecțiunile hipotalamice infiltrative

Aceste afecțiuni – printre care sarcoidoza, histiocitoza X, amiloidoza și hemocromatoza – afectează frecvent tracturile neuronale și neurochimice atât din hipotalamus, cât și din hipofiză. Prin urmare, diabetul insipid apare la jumătate dintre pacienții cu aceste afecțiuni. Dacă scăderea secreției de GH apare înainte de închiderea cartilajelor de creștere apare nanismul. Și hipogonadismul hipogonadotropic și hiperprolactinemia apar frecvent.

Afecțiunile inflamatorii

Leziuni hipofizare cu disfuncții ulterioare pot fi întâlnite și în infecțiile cronice precum tuberculoza, în infecțiile fungice oportuniste asociate cu SIDA și în sifilisul terțiar. Alte procese inflamatorii, cum ar fi granuloamele sau sarcoidoza, pot simula manifestările unui adenom hipofizar. Aceste leziuni pot determina o afectare importantă a hipotalamusului sau hipofizei, ducând la deficit de hormoni trofici.

Iradierea craniană

Iradierea craniană poate duce la disfuncții hipotalamice și hipofizare pe termen lung, mai ales la copii și adolescenți, care sunt mai susceptibili de a dezvolta leziuni după radioterapia cerebrală sau a capului și a gâtului. Există o puternică corelație între apariția tulburărilor hormonale și doza de radiații și intervalul de timp de la terminarea radioterapiei. Până la două treimi dintre pacienți dezvoltă în cele din urmă insuficiență hormonală după o doză medie de 50 Gy (5 000 rad), îndreptați spre baza craniului. Hipopituitarismul apare de obicei după 5-15 ani și reflectă leziunile hipotalamice mai degrabă decât distrugerea primară a celulelor hipofizare. Deși tipul de tulburări hormonale care apar variază, deficitul de GH este cel mai frecvent, urmat de deficitul de gonadotropine și ACTH. Atunci când a fost evidențiat deficitul unuia sau al mai multor hormoni, este foarte probabil ca și ceilalți să aibă rezervele diminuate. Prin urmare, funcția adenohipofizei trebuie evaluată pe termen lung la pacienți cu antecedente de radioterapie și instituit tratament substitutiv atunci când este cazul (vezi mai jos).

Hipofizita limfocitară

Aceasta apare adesea la femei în perioada postnatală; este caracterizată de obicei de hiperprolactinemie și prezența pe RMN a unei tumori hipofizare voluminoase, asemănătoare unui adenom, cu un nivel de PRL moderat crescut. Insuficiența hipofizară determinată de infiltrarea limfocitară difuză poate fi tranzitorie sau permanentă, dar necesită evaluare și tratament imediate. Foarte rar, au fost descrise și deficite hormonale hipofizare izolate, care sugerează un proces autoimun selectiv, țintit asupra anumitor tipuri celulare. Majoritatea pacienților prezintă simptome cauzate de efectul de masă progresiv, cu cefalee și tulburări de vedere. Viteza de sedimentare a hematiilor este adesea crescută. Deoarece imaginea RMN nu poate fi diferențiată de cea a unui adenom hipofizar, la o femeie în perioada postpartum cu o formațiune hipofizară nou descoperită ar trebui luat în considerare diagnosticul de hipofizită, înainte de a efectua o intervenție chirurgicală nenecesară. Procesul inflamator cedează cel mai frecvent după câteva luni de corticoterapie și funcția hipofizei poate reveni la normal, în raport cu gradul de extindere al leziunilor.

Infarctul hipofizar

Hemoragiile acute intrahipofizare pot produce leziuni importante la nivelul hipofizei și al structurilor selare învecinate. Infarctul hipofizar poate apărea spontan la nivelul unui adenom preexistent, postpartum (sindromul Sheehan) sau în asociere cu diabetul, hipertensiunea, siclemia sau șocul. Hiperplazia hipofizei din timpul sarcinii crește riscul de hemoragie și infarct. Infarctul hipofizar reprezintă o urgență endocrină, care poate duce la hipoglicemie severă, hipotensiune, hemoragie a sistemului nervos central (SNC) și moarte. Printre simptomele acute se numără cefaleea severă cu semne de iritație meningeală, tulburări de vedere bilaterale, oftalmoplegie și, în cazurile severe, colaps cardiovascular și pierderea cunoștinței.

Tomografia computerizată (CT) sau RMN pot eviden-ția semne de hemoragie intratumorală sau selară, cu devierea tijei pituitare și compresia țesutului hipofizar.

Pacienții fără tulburări de vedere sau pierdere a cunoștinței pot fi doar supravegheați și tratați conservator cu glucocorticoizi în doze mari. Cei cu tulburări de vedere importante sau progresive necesită decompresie chirurgicală de urgență. Recuperarea funcției vizuale după chirurgie este invers proporțională cu timpul scurs de la evenimentul acut. Prin urmare, oftalmoplegia severă și tulburările de vedere reprezintă indicații pentru chirurgia precoce. După un infarct hipofizar, insuficiența hipofizară este frecventă.

Sindromul de șa turcească goală („empty sella")

Șaua turcească aparent goală, parțial sau complet, reprezintă adesea o descoperire întâmplătoare la RMN. Acești pacienți au de obicei funcție hipofizară normală, ceea ce sugerează că inelul tisular periferic funcționează normal. Totuși, insuficiența hipofizară poate apărea insidios. Tumorile hipofizare pot suferi un infarct silențios, cu apariția unei șei parțial sau complet goale, prin umplerea herniei durale cu lichid cefalorahidian (LCR). Foarte rar, în inelul periferic de țesut hipofizar pot apărea adenoame de mici dimensiuni, dar funcționale, și acestea nu sunt întotdeauna vizibile la RMN.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

Manifestările clinice ale insuficienței hipofizare depind de hormoni deficitari și de gradul deficitului. Deficitul de GH duce la deficit statural la copii și la modificarea raportului țesut muscular/țesut adipos, la adulți. Deficitul de gonadotropine provoacă tulburări ale menstruației și infertilitate la femei, și scăderea funcției sexuale, infertilitate și pierderea caracteristicilor sexuale secundare, la bărbați. Deficitul de TSH și cel de ACTH apar de obicei mai târziu în cursul evoluției insuficienței hipofizare. Deficitul de TSH determină deficit statural la copii și manifestări de hipotiroidism la copii și adulți. Forma secundară de insuficiență corticosuprarenaliană produsă de deficitul de ACTH duce la hipocorticism cu producție de mineralocorticoizi relativ normală. Deficitul de PRL duce la absența lactației. Atunci când leziunile implică și neurohipofiza, apar poliurie și polidipsie ca urmare a pierderii secreției de ADH. Studiile epidemiologice au evidențiat o rată crescută a mortalității la pacienții cu afectare hipofizară de lungă durată, produsă în primul rând de bolile cardio- și cerebrovasculare. De asemenea, iradierea anterioară a zonei capului și a gâtului este un determinanat al creșterii mortalității în rândul pacienților cu hipopituitarism.

ANALIZE DE LABORATOR

Diagnosticul biochimic al insuficienței hipofizare se face prin evidențierea unor niveluri scăzute ale hormonilor trofici, asociat unor niveluri scăzute ale hormonilor glandelor țintă. De exemplu, un nivel scăzut de tiroxină liberă asociat unui TSH scăzut sau normal sugerează hipotiroidismul secundar. În mod similar, un nivel scăzut al testosteronului fără creșterea gonadotropinelor sugerează hipogonadism hipogonadotropic. Pentru evaluarea rezervei hipofizare pot fi necesare teste de provocare (Tabelul 2-3). Răspunsul GH la hipoglicemia indusă de insulină, la administrarea de arginină, L-dopa, hormon eliberator al hormonului de creștere (GHRH) sau peptide eliberatoare de hormon de creștere (GHRP) poate fi folosit pentru aprecierea rezervei de GH. Administrarea de hormon eliberator de corticotropină (CRH) determină secreția de ACTH, iar administrarea de ACTH sintetic (cortrosyn) provoacă eliberarea de cortizol de la nivelul suprarenalei, fiind un indicator indirect al rezervei hipofizare de ACTH (Cap. 5). Rezerva de ACTH este apreciată cel mai bine prin măsurarea nivelului ACTH-ului și al cortizolului în timpul hipoglicemiei induse de insulină. Totuși, acest test ar trebui efectuat cu prudență la pacienții la care se suspectează insuficiența suprarenală din cauza riscului crescut de hipoglicemie și hipotensiune. Testul hipoglicemiei induse de insulină este contraindicat la pacienții cu boală coronariană activă sau cu epilepsie.

TRATAMENT **Hipopituitarismul**

Terapia de substituție hormonală, care cuprinde glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, hormoni sexuali, hormon de creștere și ADH, reprezintă de obicei un tratament sigur și lipsit de complicații. Schemele de administrare care simulează producția fiziologică a hormonilor permit menținerea unei stări generale satisfăcătoare. Modul exact de administrare este prezentat în Tabelul 2-4. Pacienții care necesită tratament substitutiv cu glucocorticoizi au nevoie de o ajustare atentă a dozelor în timpul perioadelor de stres, cum ar fi bolile acute, intervențiile stomatologice, traumatismele și spitalizările de urgență.

TUMORILE HIPOTALAMICE, HIPOFIZARE, ȘI ALTE FORMAȚIUNI SELARE

TUMORILE HIPOFIZARE

Adenoamele hipofizare reprezintă cea mai frecventă cauză a sindroamelor de hipersecreție sau hiposecreție de hormoni hipofizari la adulți. Acestea reprezintă aproximativ 15% dintre toate neoplasmele intracraniene, prevalența fiind de aproximativ 80 de cazuri la 100 000 de persoane. La autopsie

TABELUL 2-3

TESTE PENTRU EVALUAREA FUNCȚIEI HIPOFIZARE

HORMON	TEST	PROBE DE SÂNGE	INTERPRETARE
Hormonul de creștere	Testul de toleranță la insulină: insulină obișnuită (0,05-0,15 U/kgc i.v.)	Dozarea glucozei și a GH-ului la –30, 0, 30, 60, 120 min	Glucoza < 40 mg/dL; GH trebuie să fie > 3 μg/L
	Testul la GHRH: 1 μg/kgc i.v.	Dozarea GH la 0, 15, 30, 45, 60, 120 min	Răspunsul normal este GH > 3 μg/L
	Testul la L-arginină: 30 g i.v. în 30 min	Dozarea GH la 0, 30, 60, 120 min	Răspunsul normal este GH > 3 μg/L
	Testul la L-dopa: 500 mg p.o.	Dozarea GH la 0, 30, 60, 120 min	Răspunsul normal este GH > 3 μg/L
Prolactină	Testul la TRH: 200-500 μg i.v.	Dozarea TSH și PRL la 0, 20 și 60 min	Prolactina normală este > 2 μg/L și creșterea trebuie să fie de > 200% din valoarea normală
ACTH	Testul de toleranță la insulină: insulină obișnuită (0,05-0,15 U/kgc i.v.)	Dozarea glucozei și cortizolului la –30, 0, 30, 60, 120 min	Glucoza < 40 mg/dL cortizolul trebuie să crească cu > 7 μg/dL sau până la > 20 μg/dL
	Testul la CRH: 1 μg/kgc CRH ovin la ora 8:00	Dozarea ACTH și cortizol la 0, 15, 30, 60, 90, 120 min	Creșterea ACTH bazal de 2-4 ori și valori maxime de 20-100 pg/mL Nivelul cortizolului > 20-25 μg/dL
	Testul la metiraponă: Metiraponă (30 mg/kgc) la miezul nopții	11-deoxicortizolul plasmatic și cortizolul la 8 A.M.; poate fi dozat și ACTH	Cortizolul plasmatic ar trbui să fie < 4 μg/dL pentru ca răspunsul să fie corect Răspunsul normal este 11-deoxicortizol > 7,5 μg/dL sau ACTH > 75 pg/mL
	Testul standard de stimulare cu ACTH: ACTH 1-24 (Cosyntropin), 0,25 mg IM sau IV	Dozarea cortizol și aldosteron la 0, 30, 60 min	Răspunsul normal este cortizolul > 21 μg/dL și creșterea aldosteronului cu > 4 ng/dL peste valoarea bazală
	Testul la ACTH în doză mică: ACTH 1-24 (Cosyntropin), 1 μg IV	dozare cortizol la 0, 30, 60 min	Cortizolul trebuie să fie > 21 μg/dL
	Testul de stimulare cu ACTH timp de 3 zile: 0,25 mg ACTH 1-24, administrate i.v. timp de 8 ore, în fiecare zi		Cortizol > 21 μg/dL
TSH	Evaluarea funcției tiroidiene bazale: T_4, T_3, TSH	Teste bazale	Nivel scăzut al hormonilor tiroidieni liberi, în contextul unui nivel TSH care nu este crescut reactiv
	Testul la TRH: 200-500 μg i.v.	dozare TSH și PRL[a] la 0, 30, 60 min	TSH ar trebui să crească cu > 5 mU/L, cu excepția cazurilor când hormonii tiroidieni au valori crescute
LH, FSH	LH, FSH, testosteron, estrogen	Teste bazale	Nivelul bazal al LH și FSH trebuie să fie crescut la femeile în postmenopauză Nivel scăzut al testosteronului în contextul unui nivel scăzut ale LH și FSH
	Testul la GnRH: GnRH (100 μg) IV	Dozarea LH și FSH la 0,30, 60 min	La majoritatea adulților, LH trebuie să crească cu 10 UI/L și FSH cu 2 UI/L Răspunsul normal variază
Hormoni multipli	Testul combinat pentru adenohipofiză: se administrează IV GHRH (1 μg/kgc), CRH (1 μg/kgc), GnRH (100 μg), TRH (200 μg)	Dozarea GH, ACTH, cortizol, LH, TSH și FSH la –30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min	Creșterea nivelului hormonilor trofici, combinat sau izolat, după administrarea hormonilor de eliberare, în contextul unor valori bazale ale hormonilor glandelor țintă; pot să nu aibă toate valoare diagnostică

[a] Creșterea PRL demonstrează integritatea celulelor lactotrope.
Notă: Pentru abrevieri vezi textul.

TABELUL 2-4

TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE HORMONALĂ ÎN CAZUL INSUFICIENȚEI HIPOFIZARE A ADULTULUI[a]

DEFICITUL DE HORMON TROFIC	SUBSTITUȚIA HORMONALĂ
ACTH	Hidrocortizon (10-20 mg A.M.; 5-10 mg P.M.) Cortizon acetat (25 mg A.M.; 12,5 mg P.M.) Prednison (5 mg A.M.)
TSH	L-Tiroxină (0,075-0,15 mg/zi)
FSH/LH	Bărbați Testosteron enantat (200 mg i.m. la 2 săptămâni) Plasture cutanat cu testosteron (5 mg/zi) Femei Estrogen conjugat (0,65-1,25 mg /zi pentru 25 zile) Progesteron (5-10 mg/zi) în zilele 16-25 Plasture cutanat cu estradiol (0,25 mg, o zi din două) Pentru fertilitate: gonadotropine menopauzale, gonadotropină corionică umană
GH	Adulți: somatotropină (0,1-1,25 mg/zi, s.c.) Copii: somatotropină (0,02-0,05 mg/kgc/zi)
ADH	Desmopresină intranazal (5-20 μg de două ori pe zi) Oral 300-600 μg/zi

[a] Toate dozele prezentate trebuie individualizate pentru fiecare pacient și trebuie reevaluate în perioadele de stres, intervenții chirurgicale sau sarcină.
Notă: pentru abrevieri vezi textul.

TABELUL 2-5

CLASIFICAREA ADENOAMELOR HIPOFIZARE[a]

ORIGINEA CELULELOR ADENOMULUI	HORMONUL SECRETAT	SINDROMUL CLINIC
Lactotrope	PRL	Hipogonadism, galactoree
Gonadotrope	FSH, LH, subunități	Asimptomatic sau hipogonadism
Somatotrope	GH	Acromegalie/gigantism
Corticotrope	ACTH	Boala Cushing
Celule secretante de GH și PRL	GH, PRL	Acromegalie, hipogonadism, galactoree
Alte celule plurihormonale	Oricare	Mixt
Celule stem acidofile	PRL, GH	Hipogonadism, galactoree, acromegalie
Mamosomatotrope	PRL, GH	Hipogonadism, galactoree, acromegalie
Tireotrope	TSH	Tireotoxicoză
Celule nesecretante	Niciunul	Insuficiență hipofizară
Oncocitoame	Niciunul	Insuficiență hipofizară

[a] Tumorile secretante sunt listate în ordinea descrescătoare a frecvenței. Toate tumorile pot produce efecte de masă locale, cum ar fi tulburări de vedere, paralizie de nervi cranieni și cefalee.
Notă: pentru abrevieri, vezi textul.
Sursa: Adaptat după S. Melmed, în J. L. Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine*, Totowa, NJ, Humana Press, 1998.

aproape un sfert dintre cazuri prezintă microadenoame hipofizare (< 10 mm în diametru) nebănuite. În mod similar, examenele imagistice detectează formațiuni hipofizare mici, asimptomatice, la aproape 10% dintre persoane.

Patogeneză

Adenoamele hipofizare reprezintă tumori benigne care se dezvoltă din unul dintre cele cinci tipuri de celule adenohipofizare. Manifestările clinice și biochimice ale adenoamelor hipofizare depind de tipul de celulă din care derivă. Astfel, tumorile care se dezvoltă din celulele lactotrope (PRL), somatotrope (GH), corticotrope (ACTH), tireotrope (TSH) sau gonadotrope (LH, FSH) secretă hormonii respectivi (Tabelul 2-5). Există tumori plurihormonale, care secretă o combinație de GH, PRL, TSH, ACTH, și subunități hormonale glicoproteice α și β care pot fi diagnosticate printr-o examinare imunohistochimică atentă sau pot prezenta un tablou clinic care combină manifestările acestor sindroame de hipersecreție. Morfologic, aceste tumori se pot dezvolta dintr-un singur tip celular polisecretant sau o singură tumoră poate fi alcătuită din celule cu funcții diferite.

Tumorile secretante sunt caracterizate printr-o secreție hormonală autonomă, care răspunde slab la stimulii inhibitori fiziologici. Producția hormonală nu se corelează întotdeauna cu dimensiunea tumorii. Adenoame mici, secretante, pot produce manifestări clinice importante, în timp ce adenoame mai mari care produc mai puțini hormoni pot fi asimptomatice și pot rămâne nediagnosticate (dacă nu apar efecte centrale din cauza compresiei). Aproximativ o treime dintre adenoame sunt asimptomatice și nu determină niciun sindrom clinic de hipersecreție. Majoritatea are originea în celulele gonadotrope și poate secreta mici cantități de subunități α și β ale hormonilor glicoproteici sau, foarte rar, gonadotropine intacte. Carcinoamele hipofizare adevărate cu metastaze extracraniale confirmate sunt extrem de rare.

Aproape toate adenoamele hipofizare au origine monoclonală, ceea ce sugerează achiziția unei mutații somatice care conferă un avantaj selectiv de creștere. În concordanță cu originea lor monoclonală, rezecția chirurgicală completă

a adenoamelor hipofizare de mici dimensiuni duce de obicei la dispariția hipersecreției hormonale. Totuși, hormonii hipotalamici precum GHRH sau CRH stimulează și activitatea mitotică a respectivelor celule țintă hipofizare, pe lângă rolul jucat în reglarea secreției hormonilor hipofizari. Astfel, în rarele cazuri de pacienți cu tumori abdominale sau toracice care secretă GHRH sau CRH ectopic, poate apărea hiperplazia somatotropilor sau a corticotropilor.

Există mai multe evenimente genetice care sunt considerate a fi implicate în apariția tumorilor hipofizare. Mai ales patogeneza formei sporadice de acromegalie este deosebit de utilă ca model de tumorigeneză. GHRH, după legarea de receptorul cuplat cu proteine G de la nivelul celulelor somatotrope, folosește AMP ciclic ca mesager secund pentru a stimula secreția GH și proliferarea celulelor somatotrope. O parte dintre tumorile hipofizare secretante de GH (~ 35%) conțin o mutație sporadică a Gsα (Arg 201 → Cys sau His; Gln 227 → Arg). Aceste mutații inhibă activitatea intrinsecă a GTPazei, ceea ce duce la creșterea constitutivă a nivelului AMP ciclic, inducerea Pit-1 și activarea proteinei de legare la secvența de răspuns la AMP ciclic (CREB – *cyclic AMP response element binding*), ceea ce duce la proliferarea celulelor somatotrope și secreția de GH.

Pierderea heterozigotismului la diverși cromozomi a fost descrisă la adenoamele mari sau invazive, ceea ce sugerează prezența unei presupuse gene supresoare tumorale la nivelul acestor locusuri. Pierderea heterozigotismului în regiunile cromozomiale 11q13, 13 și 9 apare în aproape 20% dintre tumorile hipofizare sporadice, printre care și adenoamele secretante de GH, PRL și ACTH, și unele tumori nesecretante.

Există tot mai multe dovezi în sprijinul ipotezei că proliferarea tumorilor hipofizare este stimulată de factori de creștere. Factorul de creștere de bază pentru fibroblaști (bFGF) este abundent la nivelul hipofizei și s-a demonstrat că stimulează mitoza celulelor hipofizare. Alți factori implicați în inițierea și promovarea tumorilor hipofizare sunt pierderea inhibiției prin feedback negativ (de exemplu, hipotiroidismul primar și hipogonadismul) și angiogeneza mediată de estrogeni sau paracrină. Tiparul de creștere și comportamentul de tip neoplazic pot fi influențate și de o serie de oncogene activate, printre care *RAS* și gena de transformare a tumorilor pituitare (PTTG), sau de inactivarea genelor supresoare ale creșterii (de exemplu, MEG3).

Sindroame genetice asociate tumorilor hipofizare

Există câteva boli cu transmitere genetică asociate cu tumori hipofizare și în cazul unora au fost identificate mecanismele genetice care stau la baza lor (**Tabelul 2-6**).

Sindromul de neoplazii endocrine multiple (MEN) 1 reprezintă un sindrom cu transmitere genetică autozomal dominantă, caracterizat în principal printr-o predispoziție genetică pentru adenoamele de paratiroide și hipofiză și tumori ale pancreasului endocrin (Cap. 23). Cauza MEN1 o

TABELUL 2-6

SINDROAME GENETICE ASOCIATE TUMORILOR HIPOFIZARE

	GENA IMPLICATĂ	MANIFESTĂRI CLINICE
Sindromul de neoplazii endocrine multiple 1 (MEN 1)	*MEN1* (11q13)	Hiperparatiroidism Tumori neuroendocrine pancreatice Tumori carcinoide ale tractului intestinal superior Adenoame corticosuprarenaliene Leziuni cutanate Adenoame hipofizare (40%)
Sindromul de neoplazii endocrine multiple 4 (MEN 4)	*CDKNIB* (12p13)	Hiperparatiroidism Adenoame hipofizare Alte tumori
Complexul Carney	*PRKAR1A* (17q23-24)	Hiperplazie și adenoame hipofizare (10%) Mixoame atriale Schwannoame Hiperplazie suprarenaliană Lentigine
Adenoame hipofizare familiale	*AIP* (11q13.3)	Acromegalie/gigantism (15%)

reprezintă mutațiile genetice ale *MENIN*, o genă supresoare tumorală constitutivă, localizată pe cromozomul 11q13. Pierderea heterozigotismului sau o mutație somatică a alelei *MENIN* rămase normală duc la tumorigeneză. La aproximativ jumătate dintre pacienții afectați apar prolactinoame; acromegalia sau sindromul Cushing sunt întâlnite mai rar.

Sindromul Carney se caracterizează prin lentiginoză cutanată, mixoame și tumori endocrine precum adenoamele testiculare, suprarenaliene și hipofizare. Acromegalia apare la aproximativ 20% dintre pacienți. O minoritate dintre pacienți prezintă mutații la nivelul subunității reglatorii R1α a protein-kinazei A (*PRKAR1A*).

Sindromul McCune-Albright constă în displazie fibroasă poliostotică, pete cutanate hiperpigmentate și diverse afecțiuni endocrine, printre care tumori hipofizare secretante de GH, adenoame suprarenaliene și secreție ovariană autonomă (Cap 10). Hipersecreția hormonală rezultă din producția constitutivă de AMP ciclic, din cauza inactivării activității GTPazice a Gsα. Mutațiile Gsα apar postzigotic, ceea ce duce la un mozaicism al expresiei mutației.

Acromegalia familială este o boală rară, în care membrii aceleiași familii prezintă acromegalie sau gigantism. Boala este asociată cu pierderea heterozigotismului la nivelul unui locus de pe cromozomul 11q13, diferit de cel al *MENIN*. La o minoritate dintre familiile cu predispoziție pentru tumori hipofizare familiale, în special acromegalie, au fost

a adenoamelor hipofizare de mici dimensiuni duce de obicei la dispariția hipersecreției hormonale. Totuși, hormonii hipotalamici precum GHRH sau CRH stimulează și activitatea mitotică a respectivelor celule țintă hipofizare, pe lângă rolul jucat în reglarea secreției hormonilor hipofizari. Astfel, în rarele cazuri de pacienți cu tumori abdominale sau toracice care secretă GHRH sau CRH ectopic, poate apărea hiperplazia somatotropilor sau a corticotropilor.

Există mai multe evenimente genetice care sunt considerate a fi implicate în apariția tumorilor hipofizare. Mai ales patogeneza formei sporadice de acromegalie este deosebit de utilă ca model de tumorigeneză. GHRH, după legarea de receptorul cuplat cu proteine G de la nivelul celulelor somatotrope, folosește AMP ciclic ca mesager secund pentru a stimula secreția GH și proliferarea celulelor somatotrope. O parte dintre tumorile hipofizare secretante de GH (~ 35%) conțin o mutație sporadică a Gsα (Arg 201 → Cys sau His; Gln 227 → Arg). Aceste mutații inhibă activitatea intrinsecă a GTPazei, ceea ce duce la creșterea constitutivă a nivelului AMP ciclic, inducerea Pit-1 și activarea proteinei de legare la secvența de răspuns la AMP ciclic (CREB – *cyclic AMP response element binding*), ceea ce duce la proliferarea celulelor somatotrope și secreția de GH.

Pierderea heterozigotismului la diverși cromozomi a fost descrisă la adenoamele mari sau invazive, ceea ce sugereaza prezența unei presupuse gene supresoare tumorale la nivelul acestor locusuri. Pierderea heterozigotismului în regiunile cromozomiale 11q13, 13 și 9 apare în aproape 20% dintre tumorile hipofizare sporadice, printre care și adenoamele secretante de GH, PRL și ACTH, și unele tumori nesecretante.

Există tot mai multe dovezi în sprijinul ipotezei că proliferarea tumorilor hipofizare este stimulată de factori de creștere. Factorul de creștere de bază pentru fibroblaști (bFGF) este abundent la nivelul hipofizei și s-a demonstrat că stimulează mitoza celulelor hipofizare. Alți factori implicați în inițierea și promovarea tumorilor hipofizare sunt pierderea inhibiției prin feedback negativ (de exemplu, hipotiroidismul primar și hipogonadismul) și angiogeneza mediată de estrogeni sau paracrină. Tiparul de creștere și comportamentul de tip neoplazic pot fi influențate și de o serie de oncogene activate, printre care *RAS* și gena de transformare a tumorilor pituitare (PTTG), sau de inactivarea genelor supresoare ale creșterii (de exemplu, MEG3).

Sindroame genetice asociate tumorilor hipofizare

Există câteva boli cu transmitere genetică asociate cu tumori hipofizare și în cazul unora au fost identificate mecanismele genetice care stau la baza lor (**Tabelul 2-6**).

Sindromul de neoplazii endocrine multiple (MEN) 1 reprezintă un sindrom cu transmitere genetică autozomal dominantă, caracterizat în principal printr-o predispoziție genetică pentru adenoamele de paratiroide și hipofiză și tumori ale pancreasului endocrin (Cap. 23). Cauza MEN1 o reprezintă mutațiile genetice ale *MENIN*, o genă supresoare tumorală constitutivă, localizată pe cromozomul 11q13. Pierderea heterozigotismului sau o mutație somatică a alelei *MENIN* rămase normală duc la tumorigeneză. La aproximativ jumătate dintre pacienții afectați apar prolactinoame; acromegalia sau sindromul Cushing sunt întâlnite mai rar.

TABELUL 2-6

SINDROAME GENETICE ASOCIATE TUMORILOR HIPOFIZARE

	GENA IMPLICATĂ	MANIFESTĂRI CLINICE
Sindromul de neoplazii endocrine multiple 1 (MEN 1)	*MEN1* (11q13)	Hiperparatiroidism Tumori neuroendocrine pancreatice Tumori carcinoide ale tractului intestinal superior Adenoame corticosuprarenaliene Leziuni cutanate Adenoame hipofizare (40%)
Sindromul de neoplazii endocrine multiple 4 (MEN 4)	*CDKNIB* (12p13)	Hiperparatiroidism Adenoame hipofizare Alte tumori
Complexul Carney	*PRKAR1A* (17q23-24)	Hiperplazie și adenoame hipofizare (10%) Mixoame atriale Schwannoame Hiperplazie suprarenaliană Lentigine
Adenoame hipofizare familiale	*AIP* (11q13.3)	Acromegalie/gigantism (15%)

Sindromul Carney se caracterizează prin lentiginoză cutanată, mixoame și tumori endocrine precum adenoamele testiculare, suprarenaliene și hipofizare. Acromegalia apare la aproximativ 20% dintre pacienți. O minoritate dintre pacienți prezintă mutații la nivelul subunității reglatorii R1α a protein-kinazei A (*PRKAR1A*).

Sindromul McCune-Albright constă în displazie fibroasă poliostotică, pete cutanate hiperpigmentate și diverse afecțiuni endocrine, printre care tumori hipofizare secretante de GH, adenoame suprarenaliene și secreție ovariană autonomă (Cap 10). Hipersecreția hormonală rezultă din producția constitutivă de AMP ciclic, din cauza inactivării activității GTPazice a Gsα. Mutațiile Gsα apar postzigotic, ceea ce duce la un mozaicism al expresiei mutației.

Acromegalia familială este o boală rară, în care membrii aceleiași familii prezintă acromegalie sau gigantism. Boala este asociată cu pierderea heterozigotismului la nivelul unui locus de pe cromozomul 11q13, diferit de cel al *MENIN*. La o minoritate dintre familiile cu predispoziție pentru tumori hipofizare familiale, în special acromegalie, au fost

descoperite mutații inactivante ale genei AIP, care codează proteina care interacționează cu receptorul hidrocarbon aril.

ALTE TUMORI SELARE

Craniofaringioamele reprezintă tumori supraselare benigne, care determină cefalee, deficite de câmp vizual și grade variate de hipopituitarism. Își au originea în punga lui Rathke și apar în apropierea tijei pituitare, extinzându-se de obicei înspre cisterna supraselară. Craniofaringioamele sunt asedea mari, chistice și prezintă invazie locală. Multe dintre ele prezintă calcificări parțiale, ceea ce le conferă un aspect caracteristic pe radiografia de craniu și CT. În mai mult de jumătate dintre cazuri se manifestă înainte de vârsta de 20 de ani, cu semne de hipertensiune intracraniană precum cefalee, vărsături, edem papilar și hidrocefalie. Simptomele asociate cuprind defectele de câmp vizual, modificările de personalitate și deteriorarea cognitivă, afectarea nervilor cranieni, insomnii și creșterea ponderală. Aproximativ 90% dintre pacienți prezintă hipopituitarism, iar 10% diabet insipid. Cam jumătate dintre copiii afectați prezintă deficit statural. RMN este în general mai bun decât CT pentru evaluarea structurii chistice și a componentelor tisulare ale craniofaringioamelor. CT este util pentru evidențierea calcificărilor și aprecierea invaziei în structurile osoase înconjurătoare și sinusuri.

Tratamentul constă de obicei în rezecția chirurgicală transcranială sau transsfenoidală, urmată de radioterapie postoperatorie pentru tumora reziduală. Chirurgia singură este curativă la doar jumătate dintre pacienți, din cauza aderenței tumorii la structurile vitale sau a depozitelor mici de celule tumorale din hipotalamus sau parenchimul cerebral. Scopul chirurgiei este de a elimina cât mai mult posibil din tumoră, fără riscul apariției complicațiilor datorită încercării de a rezeca țesut extrem de aderent sau inaccesibil. Fără radioterapie, în aproximativ 75% dintre cazuri apar recurențe, iar supraviețuirea la 10 ani este de 50%. În cazul pacienților cu rezecție incompletă radioterapia crește supraviețuirea la 10 ani până la 70-90%, dar este asociată cu un risc crescut de malignități secundare. Majoritatea pacienților necesită toată viața tratament de substituție hormonală hipofizară.

Obliterarea incompletă a pungii lui Rathke în perioada embrionară poate duce la apariția *chisturilor Rathke*, care sunt chisturi mici (< 5mm), delimitate de epiteliu scuamos, descoperite la aproximativ 20% dintre indivizi la autopsie. Deși chisturile fantei Rathke nu cresc de regulă în dimensiuni și sunt adesea diagnosticate întâmplător, aproximativ o treime dintre persoanele afectate prezintă la vârsta adultă simptome datorate compresiei, diabet insipid sau hiperprolactinemie din cauza compresiei tijei pituitare. Foarte rar apare hidrocefalie internă. Preoperator, diagnosticul este sugerat de vizualizarea peretelui chistului pe RMN, ceea ce face diagnosticul diferențial cu craniofaringioamele. Conținutul chistului variază de la un lichid asemănător LCR până la un material mucos. *Chisturile arahnoide* sunt rare și imaginea RMN are aceeași intensitate a semnalului ca și LCR.

Cordoamele selare determină de obicei la eroziuni osoase la nivelul clivusului, invazie locală și, ocazional, calcificări. Țesutul hipofizar normal este vizibil uneori la RMN, ceea ce diferențiază cordoamele de adenoamele hipofizare agresive. La biopsia cu ac fin se poate obține un material mucinos.

Meningioamele cu originea în regiunea selară pot fi dificil de diferențiat de adenoamele hipofizare nesecretante. Meningioamele prezintă de obicei un semnal intens la RMN și pot apărea uneori calcificări sau eroziuni osoase. Meningioamele pot determina sindroame compresive.

Histiocitoza X cuprinde o varietate de sindroame caracterizate de focare de granuloame eozinofilice. Diabetul insipid, exoftalmia și leziunile osteolitice (*boala Hand-Schüler-Christian*) se asociază cu leziuni granulomatoase vizibile la RMN, precum și cu o erupție cutanată tipică în zona axilară. Rareori, poate fi afectată și tija pituitară.

Metastazele hipofizare apar la aproximativ 3% dintre pacienții cu cancer. Celulele metastatice migrate pe cale sangvină ajung aproape exclusiv la nivelul neurohipofizei. Prin urmare, metastazele hipofizare cu originea în plămâni, tractul digestiv, sân și altele se pot manifesta inițial prin diabet insipid. Cam jumătate dintre metastazele hipofizare au originea într-un cancer mamar; aproximativ 25% dintre pacienții cu cancer mamar metastatic prezintă asemenea formațiuni. Foarte rar, afectarea tijei pituitare duce la insuficiență adenohipofizară. Pe RMN poate fi dificil de făcut diagnosticul diferențial dintre o metastază hipofizară și un adenom hipofizar agresiv, și poate fi necesară examinarea histologică a țesutului tumoral rezecat. La nivelul șeii turcești mai pot apărea limfoame primare sau metastatice, leucemii și plasmocitoame.

Hamartoamele și gangliocitoamele hipotalamice pot avea originea în astrocite, oligodendrocite și neuroni, și au diverse grade de diferențiere. Aceste tumori pot prezenta hipersecreție de neuropeptide hipotalamice, cum ar fi GnRH, GHRH sau CRH. În cazul tumorilor secretante de GnRH, copiii prezintă pubertate precoce, retard psihomotor și crize convulsive însoțite de râs (crize epileptice gelastice). Tratamentul medicamentos al hamartoamelor secretante de GnRH cu analogi de GnRH cu durată lungă de acțiune este eficient în supresia secreției de gonadoliberine și controlul pubertății precoce. Foarte rar, hamartoamele se asociază cu malformații craniofaciale, anus neperforat, afecțiuni cardiace, renale și pulmonare, și insuficiență hipofizară, ceea ce constituie *sindromul Pallister-Hall*, cauzat de mutații la capătul carboxiterminal al genei *GLI3*. Hamartoamele hipotalamice sunt adesea adiacente hipofizei și nu întotdeauna este posibil diagnosticul preoperator prin RMN. Evidențierea histologică a neuronilor hipotalamici în țesutul rezecat prin chirurgie transsfenoidală poate reprezenta primul indiciu că este vorba de o leziune primară hipotalamică.

Glioamele hipotalamice și *glioamele optice* apar mai ales în copilărie și se manifestă de obicei prin tulburări de vedere. La adulți tumorile sunt mai agresive; aproximativ o treime sunt asociate cu neurofibromatoză.

În regiunea selară pot apărea *tumori cerebrale cu originea în celulele germinale.* Printre acestea se numără *disgerminoamele*, care se asociază frecvent cu diabet insipid și tulburări de vedere. Metastazează foarte rar. *Germinoamele, carcinoamele embrionare, teratoamele* și *coriocarcinoamele* pot apărea în regiunea paraselară și produc hCG. Aceste tumori ale celulelor germinale se manifestă prin pubertate precoce, diabet insipid, defecte de câmp vizual și tulburări ale mecanismului setei. Un mare număr de pacienți prezintă deficit de GH și hipostaturalitate.

CONSECINȚELE METABOLICE ALE LEZIUNILOR HIPOTALAMICE

Leziunile care afectează regiunea hipotalamică anterioară și cea preoptică produc vasoconstricție paradoxală, tahicardie și hipertermie. Hipertermia acută este produsă de obicei de un accident vascular hemoragic, dar poate apărea și poikilotermia. Tulburările centrale de termoreglare sunt cauzate de afectarea hipotalamusului posterior. *Sindromul de hipotermie periodică* constă în episoade recurente de temperatură rectală < 30°C, transpirații, vasodilatare, vărsături și bradicardie. Lezarea nucleilor hipotalamici ventromediali, determinată de craniofaringioame, traumatisme hipotalamice sau afecțiuni inflamatorii poate duce la *hiperfagie și obezitate.* Se pare că această regiune conține un centru al sațietății, unde receptorii pentru melanocortină sunt influențați de leptină, insulină, produși derivați din POMC și peptide gastrointestinale (Cap. 16). *Polidipsia și hipodipsia* sunt asociate cu leziuni ale osmoreceptorilor centrali, localizați în nucleii preoptici (Cap. 3). Afecțiunile hipotalamice cu evoluție lentă pot provoca somnolență accentuată, tulburări ale ritmului somn–veghe, precum și obezitate, hipotermie și tulburări emoționale. Leziunile hipotalamusului central pot stimula neuronii simpatici, ceea ce duce la creșterea nivelului seric al catecolaminelor și al cortizolului. Acești pacienți sunt predispuși la aritmii cardiace, hipertensiune arterială și gastrită erozivă.

DIAGNOSTIC

Efectul local de masă

Manifestările clinice ale leziunilor selare variază în funcție de localizarea anatomică a tumorii și de direcția de extindere (Tabelul 2-7). Diafragma selară dorsală opune cea mai mică rezistență la expansiunea țesuturilor moi din interiorul șeii turcești; prin urmare, adenoamele hipofizare se extind adesea supraselar. Poate apărea, de asemenea, și invazia osoasă.

Cefaleea este o manifestare frecventă a tumorilor intraselare de mici dimensiuni, chiar și atunci când nu se poate evidenția extindere supraselară. Din cauza localizării hipofizei într-un spațiu delimitat, variații mici ale presiunii intraselare duc la tensionarea diafragmului selar; totuși, severitatea cefaleei nu se corelează cu mărimea sau gradul de extindere a adenomului.

TABELUL 2-7
MANIFESTĂRILE TUMORILOR SELARE[a]

STRUCTURA AFECTATĂ	MANIFESTĂRILE CLINICE
Hipofiza	Hipogonadism Hipotiroidism Deficit statural și deficit de GH al adultului Insuficiență corticosuprarenaliană
Chiasma optică	Pierderea percepției roșului Hemianopsie bitemporală Defecte de câmp vizual superior sau bitemporal Scotoame Orbire
Hipotalamusul	Tulburări de termoreglare Tulburări ale apetitului sau ale mecanismului setei Obezitate Diabet insipid Tulburări ale somnului Tulburări de comportament Disfuncții vegetative
Sinusul cavernos	Oftalmoplegie cu sau fără ptoză palpebrală și diplopie Pierderea sensibilității faciale
Lobul frontal	Tulburări de personalitate Anosmie
Creier	Cefalee Hidrocefalie Psihoză Demență Crize epileptice gelastice

[a] Pe măsură ce tumora intraselară crește, comprimă mai întâi țesutul hipofizar intraselar, urmează de regulă invazia dorsală prin dura mater, cu deplasarea chiasmei optice, sau invazia laterală spre sinusurile cavernoase. Eroziunile osoase sunt rare, la fel și compresiunea cerebrală directă. Microadenoamele pot determina cefalee.

Extensia supraselară poate produce tulburări de vedere prin mai multe mecanisme, cel mai frecvent prin compresia directă a chiasmei optice, dar pot apărea și invazia directă a nervilor optici sau obstrucția circulației LCR, ceea ce duce la tulburări secundare de vedere. Compresia tijei pituitare de către o tumoră intraselară secretantă sau nesecretantă poate comprima vasele portale, ceea ce perturbă accesul hipofizei la hormonii hipotalamici și dopamină; acest lucru determină hiperprolactinemie în paralel cu deficitul celorlalți hormoni hipofizari. Acest „sindrom de hipofiză izolată" poate fi provocat și de traumatisme, leziuni ale coloanei cervicale („whiplash injury") cu compresia tijei de către procesele clinoide posterioare sau fracturi de bază de craniu. Invazia tumorală în lateral poate afecta sinusurile cavernoase și comprima nervii de la nivelul lor, ceea ce duce la paralizia nervilor cranieni III, IV și VI, precum și la afectarea ramurilor oftalmice și maxilare ale nervului cranian V. Pacienții pot prezenta diplopie, ptoză palpebrală, oftalmoplegie și diminuarea sensibilității la nivelul feței, în funcție

de gradul de afectare neurală. Extensia la nivelul sinusului sfenoid indică faptul că tumora hipofizară a erodat planșeul șeii turcești. Foarte rar, tumorile agresive pot invada bolta palatină și pot produce obstrucție nazofaringiană, infecție și scurgere de LCR. Afectarea lobului temporal și frontal poate duce la apariția crizelor epileptice de lob uncinat, a tulburărilor de personalitate și a anosmiei. Invazia hipotalamică directă de către o tumoră hipofizară poate produce tulburări metabolice importante, precum pubertatea precoce sau hipogonadismul, diabetul insipid, tulburările de somn, distermia și tulburări ale apetitului.

RMN

Secțiunile RMN sagitale și coronare, în secvență T1, înainte și după administrarea de gadolinium, permit vizualizarea exactă a hipofizei, cu delimitarea clară a hipotalamusului, a tijei pituitare, a țesutului hipofizar și a cisternelor supraselare înconjurătoare, a sinusurilor cavernoase, a sinusului sfenoid și a chiasmei optice. Dimensiunile glandei hipofize variază între 6 mm la copii și 8 mm la adulți; în timpul sarcinii și al pubertății diametrul poate ajunge la 10-12 mm. La adult, fața superioară a glandei este plată sau ușor concavă, dar la adolescenți și gravide această suprafață poate fi convexă, datorită creșterii fiziologice în dimensiuni a glandei. Tija pituitară trebuie să fie mediană și verticală. Pentru evaluarea eroziunii osoase sau a calcificărilor se recomandă tomografia computerizată.

Parenchimul adenohipofizei apare ușor neomogen la RMN și intensitatea semnalului este similară celei a creierului în secvențele T1 (Fig. 2-4). În secvențele T1 densitatea adenomului este de obicei mai mică decât cea a țesutului normal înconjurător și intensitatea semnalului crește în secvențele T2. Conținutul crescut de fosfolipide al neurohipofizei duce la aspectul de „punct luminos" („bright spot") al hipofizei.

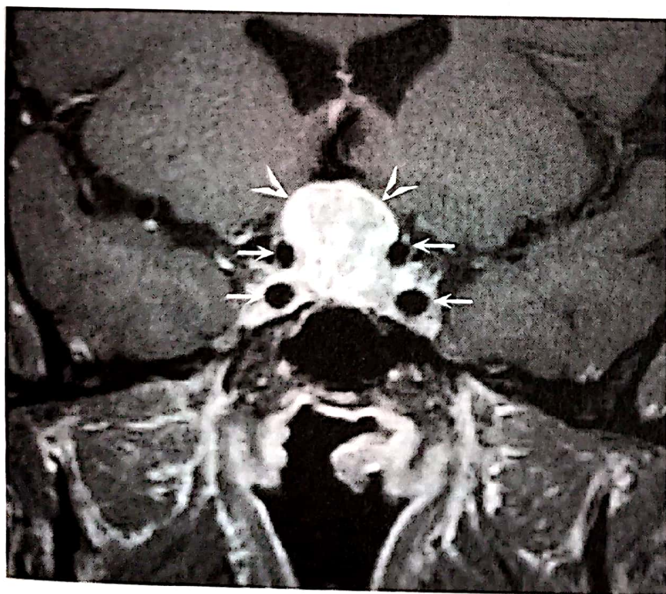


FIGURA 2-4
Adenom hipofizar. RMN în secvență T1, după administrarea de substanță de contrast, secțiune coronală care arată o formațiune ce captează omogen substanța de contrast (capetele de săgeată), la nivelul șeii turcești și al regiunii supraselare, compatibilă cu un adenom hipofizar; săgețile mici indică arterele carotide.

Tumorile selare reprezintă adesea o descoperire întâmplătoare pe RMN și majoritatea sunt adenoame hipofizare (incidentaloame). În absența secreției hormonale, este destul ca aceste tumori mici să fie monitorizate prin RMN, la început anual și ulterior mai rar dacă nu se evidențiază creșterea în dimensiuni. Pentru macroadenoamele descoperite întâmplător ar trebui luată în considerare rezecția, deoarece aproximativ o treime devin invazive și produc compresie locală. Dacă se evidențiază hipersecreție hormonală este indicat tratament specific. Atunci când sunt descoperite formațiuni mai mari (> 1 cm) trebuie să se facă diagnosticul diferențial cu leziuni nonadenomatoase. Meningioamele se asociază adesea cu hiperostoză osoasă; craniofaringioamele pot fi calcificate și sunt de obicei hipodense, în timp ce glioamele sunt hiperdense în secvențele T2.

Evaluarea oftalmologică

Deoarece tracturile optice se pot afla în imediata vecinătate a unei tumori hipofizare care crește în dimensiuni, în cazul tuturor pacienților cu tumori selare care ajung la chiasma optică ar trebui să se efectueze examinarea câmpului vizual prin tehnici de perimetrie (Cap. 28). De obicei, apar hemianopsia bitemporală sau defecte bitemporale superioare, din cauza localizării acestor tracturi în partea inferioară și posterioară a chiasmei. Afectarea homonimă indică leziunile postchiasmale, iar afectarea monoculară pe cele prechiasmale. Pierderea capacității de a percepe culoarea roșu reprezintă un semn precoce de compresie a tractului optic. Diagnosticul precoce reduce riscul de orbire, scotoame sau alte tulburări vizuale.

Investigații de laborator

Testele de laborator ar trebui efectuate în funcție de semnele și simptomele adenoamelor hipofizare secretante (de exemplu, acromegalie, semne de hiperprolactinemie sau sindrom Cushing) (Tabelul 2-8). Totuși, în cazul unei tumori selare fără nicio manifestare clinică aparentă de hipersecreție hormonală, analizele de laborator au ca scop stabilirea naturii tumorii și identificarea unui eventual hipopituitarism. Atunci când se suspectează un adenom hipofizar pe baza unui RMN, evaluarea hormonală inițială ar trebui să cuprindă: (1) PRL bazală; (2) factorul de creștere insulin-like (IGF); (3) cortizolul urinar liber pe 24 ore și/sau testul de supresie nocturnă cu dexametazonă (1 mg); (4) subunitatea α, FSH și LH; și (5) testele pentru funcția tiroidiană. Pe baza rezultatelor acestor teste pot fi indicate analize suplimentare. Până la obținerea unei evaluări mai precise a hipopituitarismului, datele anamnestice despre menstruație, dozarea nivelului testosteronului și a cortizolului la 8 A.M., și testele pentru funcția tiroidiană permit de regulă identificarea pacienților cu insuficiență hipofizară care au nevoie de

TABELUL 2-8

TESTELE DE SCREENING PENTRU ADENOAMELE HIPOFIZARE SECRETANTE

	TEST	OBSERVAȚII
Acromegalie	IGF-1 seric	Valoarea IGF-1 trebuie interpretată comparativ cu valorile normale în funcție de vârstă și sex
	Testul de toleranță orală la glucoză, cu dozarea GH la 0, 30 și 60 min	La persoanele normale GH ar trebui să scadă până la < 1 µg/L
Prolactinom	PRL serică	Trebuie întrerupt orice tratament medicamentos
		Dacă prolactina este crescută ar trebui realizat RMN de șa turcească
Boala Cushing	cortizolul liber urinar pe 24 de ore	Colectarea urinei trebuie să fie completă și corectă
	Dexametazonă (1 mg) la 11 P.M. și cortizolul plasmatic à jeun, dozat la 8 A.M.	La persoanele normale cortizolul scade la < 5 µg/L
	Dozarea ACTH	Face diagnosticul diferențial între adenoame suprarenaliene (ACTH scăzut) și secreția ectopică de ACTH sau boala Cushing (ACTH normal sau crescut)

Notă: pentru abrevieri, vezi textul.

substituție hormonală înainte de alte analize suplimentare sau de o intervenție chirurgicală.

Examen histopatologic

Examinarea prin tehnici de imunohistochimie a fragmentelor tumorale obținute prin chirurgie transsfenoidală confirmă diagnosticul clinic și de laborator, și furnizează un diagnostic histologic atunci când dozarea hormonilor a fost neconcludentă sau în cazul unei tumori nesecretante. Ocazional, pentru stabilirea diagnosticului este nevoie de examinarea la microscopul electronic.

TRATAMENT — Tumorile hipotalamice, hipofizare și alte tumori selare

REZUMAT Pentru un tratament eficient al tumorilor selare este necesar un diagnostic precis, precum și alegerea metodei optime de tratament. Majoritatea tumorilor hipofizare sunt benigne și au o evoluție lentă. Manifestările clinice sunt determinate de compresia locală și de sindroamele de hipo- sau hipersecreție datorate direct adenomului sau secundare tratamentului. Prin urmare, acești pacienți necesită supraveghere pe termen lung.

În tratamentul tumorilor hipofizare s-au realizat progrese importante, datorate posibilității de examinare a hipofizei prin RMN cu gadolinium, noilor tehnici de chirurgie transsfenoidală și de radioterapie stereotactică (precum tehnica „gamma-knife") și a medicamentelor noi. Scopul tratamentului este în cazul tumorilor hipofizare reducerea secreției hipofizare în exces, ameliorarea semnelor și a simptomelor datorate hipersecreției hormonale și ablația tumorilor de mari dimensiuni sau reducerea masei lor, cu eliminarea compresiei pe structurile adiacente. Funcția reziduală a adenohipofizei ar trebui conservată și poate, uneori, să revină la normal după eliminarea tumorii. În mod ideal, ar trebui prevenită recidiva adenomului.

CHIRURGIA TRANSSFENOIDALĂ În cazul tumorilor hipofizare, rezecția transsfenoidală este de preferat celei transfrontale, cu excepția rarelor cazuri în care tumora supraselară se extinde în jurul fosei frontale sau mijlocii, a nervilor optici sau invadează posterior dincolo de clivus. Examinarea microscopică intraoperatorie permite diferențierea vizuală a țesutului adenomatos de cel normal, precum și microrezecția tumorilor mici, care nu sunt vizibile la RMN (Fig. 2-5). Intervențiile transsfenoidale permit și evitarea pătrunderii în craniu și a manipulării țesutului cerebral, necesare în cazul abordului subfrontal. Tehnicile endoscopice care permit localizarea intraoperatorie tridimensională au îmbunătățit vizualizarea țesutului tumoral și accesul la acesta.

Pe lângă corectarea hipersecreției hormonale, intervențiile chirurgicale pe hipofiză sunt indicate și în cazul tumorilor care afectează structurile înconjurătoare. Decompresia chirurgicală și rezecția sunt indicate în cazul unei tumori care crește în dimensiuni și este însoțită de cefalee persistentă, defecte progresive de câmp vizual, paralizie de nervi cranieni, hidrocefalie internă și, ocazional, hemoragie intrapituitară și infarct hipofizar. Chirurgia transsfenoidală se folosește uneori pentru obținerea unei biopsii hipofizare, pentru stabilirea unui diagnostic histologic.

Pe cât posibil, tumorile hipofizare ar trebui rezecate selectiv; țesutul normal ar trebui manipulat sau rezecat doar dacă este imperios necesar pentru rezecția eficientă a tumorii. Hemihipofizectomia neselectivă sau hipofizectomia totală pot fi indicate atunci când nu se decelează clar nicio formațiune, există leziuni multifocale sau atunci când țesutul hipofizar netumoral restant este evident necrotic. Totuși, această abordare crește riscul apariției hipopituitarismului și al necesității tratamentului de substituție hormonală pentru restul vieții.

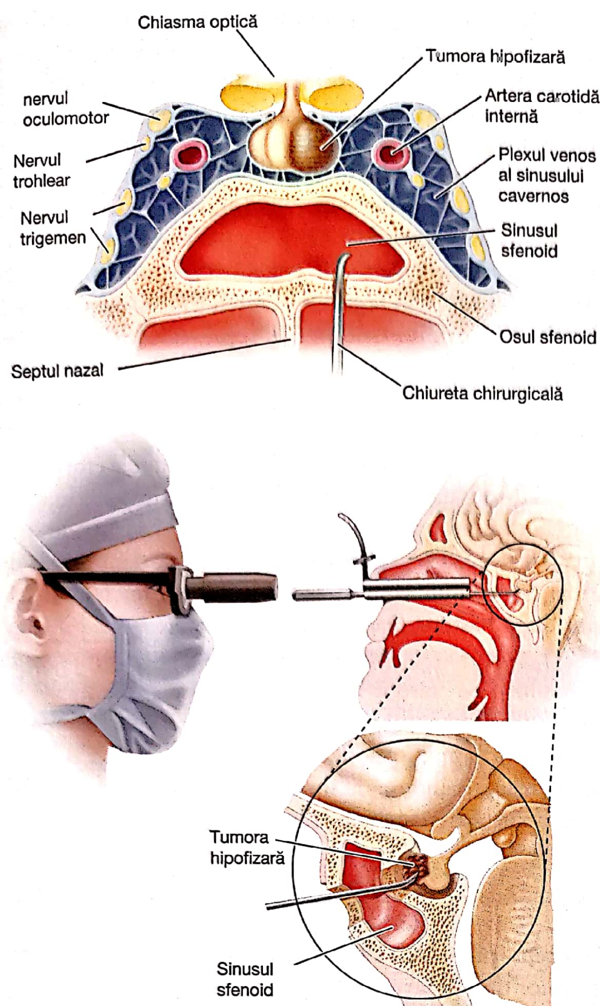


FIGURA 2-5
Rezecție transsfenoidală a unei tumori hipofizare prin abord endonazal *(adaptat după Fahlbush R.: Endocrinol Metab Clin 21:669, 1992.)*

Efectele preoperatorii ale compresiei tumorale, precum defectele de câmp vizual sau disfuncția hipofizară, pot fi reversibile după intervenția chirurgicală, mai ales atunci când aceste tulburări au debut recent. În cazul tumorilor mari și invazive, este necesar să se găsească echilibrul optim între rezecția tumorală maximală și păstrarea funcției adenohipofizei, mai ales pentru a nu fi afectate creșterea și funcția reproductivă la pacienții mai tineri. În mod similar, extensia tumorii dincolo de șaua turcească se pretează doar arareori tratamentului chirurgical; chirurgul trebuie să aprecieze raportul risc-beneficiu al unei rezecții tumorale extensive.

Efecte secundare Incidența complicațiilor postoperatorii este determinată de dimensiunea tumorii, de gradul de invazivitate și experiența chirurgului. Rata de mortalitate intraoperatorie este de 1%. La aproximativ 20% dintre pacienți apar tranzitor diabet insipid sau hipopituitarism. La cel mult 10% dintre pacienți apar diabetul insipid permanent, leziuni ale nervilor cranieni, perforația de sept nazal sau tulburări de vedere. Rinolicvoreea apare la 4% dintre pecienți. Printre complicațiile mai rare se numără lezarea arterei carotide, pierderea vederii, lezarea hipotalamusului sau meningita. Efectele secundare permanente sunt rare după intervențiile chirurgicale pentru microadenoame.

RADIOTERAPIA Radioterapia reprezintă fie un tratament de sine stătător al tumorilor hipofizare sau paraselare, fie, mai frecvent, un adjuvant al tratamentului chirurgical sau medicamentos. Iradierea țintită, cu doze mari, se realizează prin localizarea precisă cu ajutorul RMN și prin folosirea unui accelerator linear de voltaj înalt și o rotație izocentrică precisă. Unul dintre principalii factori de care depinde precizia iradierii este obținerea aceleiași poziții a capului pacientului pe parcursul mai multor ședințe și menținerea unei imobilități absolute a capului. Se administrează un total de < 50 Gy (5 000 rad), divizat în secvențe de 180 cGy (180 rad), pe parcursul a 6 săptămâni. Radiochirurgia stereotactică presupune administrarea unei singure doze mari cu energie înaltă, provenită de la o sursă de cobalt 60 („gamma-knife", cuțit-gamma), un accelerator liniar sau un ciclotron. Efectele pe termen lung ale chirurgiei „gamma-knife" sunt încă necunoscute.

Rolul radioterpiei în tratamentul tumorilor hipofizare depinde de mai mulți factori, printre care natura tumorii, vârsta pacientului și experiența medicilor în tehnicile chirurgicale și radioterapie. Datorită faptului că efectul se instalează relativ lent, de obicei radioterapia este rezervată tratamentului postchirurgical. Ca adjuvant al chirurgiei, radioterapia se folosește pentru tratamentul tumorii reziduale și în încercarea de a preveni recurența. Radioterapia reprezintă singura metodă eficientă de eliminare a țesutului tumoral nefuncțional în cantitate mare, restant după intervenția chirurgicală. În schimb, țesuturile tumorale secretante de PRL și GH pot fi controlate prin tratament medicamentos.

Efecte secundare Pe termen scurt, radioterapia poate determina senzații tranzitorii de greață și slăbiciune. Alopecia și pierderea gustului sau a mirosului pot persista o perioadă mai îndelungată. Adesea, la pacienții care au suferit radioterapie în zona capului sau a gâtului sau centrată pe hipofiză, apare insuficiența hipofizară. La peste 50% dintre pacienți, în 10 ani vor apărea deficitul de secreție de GH, ACTH, TSH și/sau gonadotropine, cauzat de obicei de afectarea hipotalamusului. Prin urmare, după radioterapie este necesară urmărirea pacientului toată viața, prin teste pentru hormonii hipofizari. Lezarea nervului optic cu tulburări de vedere, datorită nevritei optice, a fost raportată la aproximativ 2% dintre pacienții supuși iradierii hipofizare. Afectarea nervilor cranieni a devenit rară astăzi, odată cu folosirea

dozelor ≤ 2Gy (200 rad) la o ședință de tratament și a dozelor totale de 50 Gy (5 000 rad). Folosirea radioterapiei stereotactice poate reduce lezarea structurilor învecinate. Radioterapia pentru tumorile hipofizare a fost asociată cu o creștere a mortalității datorată mai ales bolilor cerebrovasculare. Riscul cumulativ de apariție a unei a doua tumori după radioterapia convențională este de 1,3% după 10 ani și de 1,9% după 20 ani.

TRATAMENT MEDICAMENTOS Tratamentul medicamentos al tumorilor hipofizare este foarte specific, depinzând de tipul tumorii. Pentru prolactinoame, tratamentul de elecție este reprezentat de agoniștii dopaminergici. Pentru acromegalie sunt indicați analogii de somatostatină și antagoniștii receptorilor GH. Pentru tumorile secretante de TSH sunt indicați analogii de somatostatină și, ocazional, agoniștii dopaminergici. Tumorile secretante de ACTH și cele nesecretante nu răspund de obicei la tratament medicamentos și este nevoie de chirurgie și/sau radioterapie.

PROLACTINA

SINTEZĂ

Prolactina (PRL) este compusă din 198 de aminoacizi și are o masă moleculară de 21 500 kDa; structura prezintă asemănări ușoare cu cea a GH și a lactogenului uman placentar (hPL), ceea ce sugerează evoluția dintr-o genă precursoare comună GH-PRL-hPL, prin duplicare și divergență. PRL este sintetizată în celulele lactotrope, care reprezintă aproximativ 20% dintre celulele adenohipofizei. Celulele lactotrope și cele somatotrope provin dintr-o celulă precursoare comună, care poate da naștere unor tumori care secretă și PRL și GH. În sarcină și în primele luni de lactație apare o hiperplazie marcată a celulelor lactotrope. Aceste modificări funcționale tranzitorii ale populației de celule lactotrope sunt induse de estrogeni.

SECREȚIE

Nivelul normal al PRL serice la adulți este de 10-25 μg/L la femei și 10-20 μg/L la bărbați. Secreția PRL este pulsatilă, amplitudinea maximă a pulsațiilor fiind în timpul somnului cu mișcări rapide ale globilor oculari (REM). Nivelul maxim al PRL serice (până la 30 μg/L) apare între 4:00 și 6:00 A.M. Timpul de înjumătățire al PRL serice este de aproximativ 50 de minute.

PRL se deosebește de toți ceilalți hormoni hipofizari prin faptul că principalul mecanism central de reglare este inhibitor, prin supresia eliberării de PRL, mediată de dopamină. Această cale de reglare explică hipersecreția spontană de PRL care apare după secționarea tijei hipotalamo-hipofizare, de regulă o consecință a efectului compresiv al unei tumori de bază de craniu. Receptorii hipofizari dopaminergici de tip 2 (D_2) mediază inhibiția sintezei și a secreției PRL. Lezarea țintită a receptorilor D_2 de la șoareci (knock-out genic) determină hiperprolactinemie și proliferarea celulelor lactotrope. După cum este prezentat mai jos, agoniștii dopaminergici joacă un rol central în tratamentul hiperprolactinemiei.

Hormonul eliberator de tireotropină (TRH) (pyro Glu-His-Pro-NH_2) este un tripeptid hipotalamic care determină eliberarea de prolactină în 15-30 de minute de la injectarea sa intravenoasă. Nu se cunoaște exact importanța fiziologică a TRH în reglarea secreției PRL și acesta pare a fi implicat în primul rând în controlul secreției TSH (Cap. 4). *Peptidul vasoactiv intestinal* (VIP) induce, de asemenea, eliberarea de PRL, în timp ce glucocorticoizii și hormonii tiroidieni inhibă slab secreția PRL.

Nivelul seric al PRL crește tranzitor după efort fizic, mese, actul sexual, proceduri chirurgicale minore, anestezie generală, infarct miocardic și orice altă formă de stres acut. Nivelul PRL prezintă o creștere importantă (cam de 10 ori) în timpul sarcinii și scade rapid cam la 2 săptămâni după naștere. Dacă se începe alăptarea, nivelul bazal de PRL rămâne crescut; suptul determină o creștere reflexă a nivelului PRL care se menține pentru aproximativ 30-45 de minute. Momentul alăptării activează căi neurale aferente din hipotalamus, care determină eliberarea de PRL. Cu timpul, reacțiile induse de supt se atenuează și nivelul PRL dintre două alăptări revine la normal.

ROL

Receptorul pentru PRL este un membru al familiei receptorilor tip I pentru citokine, din care mai fac parte și receptorii pentru GH și interleukină (IL) 6. Legarea ligandului determină dimerizarea receptorului și semnalizarea intracelulară prin intermediul kinazelor Janus (JAK), ceea ce stimulează translocarea familiei STAT (transductori ai semnalului și activatori ai transcrierii), care activează genele țintă. La nivelul sânului, țesutul lobulo-alveolar proliferează ca răspuns la stimularea prin PRL, lactogenii placentari, estrogen, progesteron și factori de creștere locali paracrini, precum IGF-1.

Rolurile PRL sunt: inducerea și menținerea lactației, scăderea funcției reproductive și scăderea libidoului. Scopul acestor acțiuni este menținerea lactației materne și prevenirea întreruperii ei printr-o sarcină. PRL inhibă funcția reproductivă prin scăderea secreției hipotalamice de GnRH și a secreției hipofizare de gonadotropi și prin reducerea steroidogenezei gonadale atât la bărbați, cât și la femei. La nivelul ovarelor, PRL blochează foliculogeneza și inhibă aromataza din celulele granulare, ceea ce duce la hipoestrogenism și anovulație. PRL are, de asemenea, și un efect luteolitic, ducând la apariția unei faze luteale a ciclului menstrual mai scurtă sau necorespunzătoare. La bărbați, secreția redusă de LH determină scăderea nivelului testosteronului și reducerea spermatogenezei. Aceste schimbări hormonale duc la scăderea libidoului și a fertilității la pacienții cu hiperprolactinemie.

HIPERPROLACTINEMIA

Etiologie

Hiperprolactinemia reprezintă cel mai frecvent sindrom de hipersecreție hormonală hipofizară, atât la bărbați, cât și la femei. Adenoamele hipofizare secretante de PRL (prolactinoamele) reprezintă cauza cea mai frecventă a nivelului prolactinei > 200 μg/L (vezi mai jos). O creștere mai mică a nivelului PRL poate apărea și în microprolactinoame, dar cel mai adesea are drept cauză medicamentele, compresia tijei pituitare, hipotiroidismul sau insuficiența renală (Tabelul 2-9).

Principalele cauze fiziologice de hiperprolactinemie sunt reprezentate de sarcină și alăptare. Hiperprolactinemia indusă de somn revine la normal în maxim o oră după trezire. Stimularea mameloanelor și orgasmul pot, de asemenea, să determine creșterea nivelului PRL. Stimularea peretelui toracic sau traumatismele (cum ar fi chirurgia toracică sau zona zoster) declanșează același arc reflex ca suptul și duc la hiperprolactinemie. În insuficiența renală cronică hiperprolactinemia este cauzată de scăderea clearance-ului periferic. Hipotiroidismul primar se asociază cu o hiperprolactinemie ușoară, produsă probabil de creșterea compensatorie a nivelului TRH.

Leziunile din zona hipotalamo-hipofizară care afectează sinteza hipotalamică de dopamină, circuitul sangvin portal hipotalamo-hipofizar sau răspunsul celulelor lactotrope duc la apariția hiperprolactinemiei. Prin urmare, tumorile hipotalamice, chisturile, bolile infiltrative și leziunile post-radioterapie pot duce la creșterea nivelului PRL, de obicei între 30-100 μg/L. Adenoamele plurihormonale (printre care și tumorile secretante de GH și ACTH) pot să secrete PRL în exces. Tumorile hipofizare, inclusiv cele nesecretante, pot comprima tija pituitară, ducând astfel la apariția hiperprolactinemiei.

O cauză frecventă de hiperprolactinemie este reprezentată de inhibarea sau afectarea funcției receptorului dopaminergic din cauza medicamentelor (Tabelul 2-9). Astfel, antipsihoticele și antidepresivele sunt o cauză destul de întâlnită de hiperprolactinemie ușoară. Metildopa inhibă secreția de dopamină și verapamilul blochează eliberarea dopaminei, ducând de asemenea la hiperprolactinemie. Printre preparatele hormonale care produc hiperprolactinemie se numără estrogenii și TRH-ul.

TABELUL 2-9

ETIOLOGIA HIPERPROLACTINEMIEI	
I. Hipersecreție fiziologică Sarcină Lactație Stimularea peretelui toracic Somn Stres **II. Afectarea tijei hipotalamo-hipofizare** Tumori Craniofaringioame Extensie supraselară a unei tumori Meningiom Disgerminom Metastaze Sindromul de șa turcească goală Hipofizita limfocitară Adenom cu compresie a tijei Granuloame Chist Rathke Radioterapie Traumatisme Secționarea tijei pituitare Intervenții chirurgicale supraselare **III. Hipersecreție hipofizară** Prolactinom Acromegalie **IV. Afecțiuni sistemice** Insuficiență renală cronică Hipotiroidism Ciroză Pseudociesis Crize epileptice	**V. Hipersecreția indusă medicamentos** Blocante ale receptorilor dopaminergici Antipsihotice atipice: risperidonă Fenotiazine: clorpromazină, perfenazină Butirofenone: haloperidol Tioxantene Metoclopramid Inhibitori ai sintezei de dopamină α-metildopa Simpaticolitice indirecte Rezerpină Opiacee Blocante ale receptorilor H_2 Cimetidină, ranitidină Imipramine Amitriptilină, amoxapină Inhibitori ai recaptării serotoninei Fluoxetină Blocante ale canalelor de calciu Verapamil Estrogeni TRH

Notă: Hiperprolactinemia > 200 μg/L indică aproape invariabil un adenom hipofizar secretant de prolactină. Înaintea unor investigații mai amănunțite ar trebui excluse cauzele fiziologice, hipotiroidismul și hiperprolactinemia indusă de medicamente.

Manifestări clinice și diagnostic

La femei, principalele semne de hiperprolactinemie sunt amenoreea, galactoreea și infertilitatea. Dacă hiperprolactinemia apare înainte de menarhă, va determina amenoree primară. Mai frecvent, hiperprolactinemia apare la o vârstă mai avansată și duce la oligomenoree și, în cele din urmă, la amenoree. Dacă hiperprolactinemia este de lungă durată, densitatea minerală osoasă poate fi mai mică decât normalul vârstei, mai ales atunci când se asociază cu hipoestrogenism marcat. Galactoreea apare la 80% dintre femeile cu hiperprolactinemie. Deși este de obicei bilaterală și spontană, poate fi unilaterală sau doar provocată. Pacienții se mai pot plânge de scăderea libidoului, creșterea în greutate și hirsutism ușor.

La bărbații cu hiperprolactinemie principalele manifestări sunt scăderea libidoului, infertilitatea sau tulburările de vedere (din cauza compresiei nervului optic). Inhibarea secreției gonadotropinelor duce la scăderea nivelului testosteronului, impotență și oligospermie. Galactoreea francă este rară la bărbații cu hiperprolactinemie. Dacă afecțiunea datează de mult timp, apar efectele secundare ale hipogonadismului, cum ar fi osteopenia, scăderea masei musculare și încetinirea creșterii bărbii.

Diagnosticul de hiperprolactinemie idiopatică se stabilește prin excluderea cauzelor cunoscute de hiperprolactinemie, atunci când RMN-ul arată o hipofiză normală. Unii dintre acești pacienți pot avea microadenoame cu dimensiuni sub pragul de detecție al RMN (aproximativ 2 mm).

GALACTOREEA

Galactoreea, secreția anormală de la nivelul sânilor a unui lichid care conține lapte, este considerată patologică dacă

persistă mai mult de 6 luni după naștere sau după încetarea alăptării. Galactoreea postpartum însoțită de amenoree este o afecțiune autolimitată, asociată de obicei cu un nivel ușor crescut al PRL. Galactoreea poate apărea spontan sau poate fi declanșată de presiune la nivelul mamelonului. Atât la bărbați, cât și la femei, galactoreea poate prezenta variații de culoare sau consistență (transparentă, lăptoasă sau sangvinolentă) și poate apărea fie unilateral, fie bilateral. În cazul secrețiilor sangvinolente, mai ales unilaterale, sunt indicate mamografia sau ecografia, deoarece cauza poate fi un cancer mamar. Galactoreea se asociază de regulă cu hiperprolactinemia provocată de oricare dintre afecțiunile din Tabelul 2-9. Acromegalia este însoțită de galactoree în aproape o treime din cazuri. Tratamentul galactoreei presupune de obicei corectarea cauzei subiacente (de exemplu, substituția hormonală în cazul hipotiroidiei; întreruperea medicației cauzatoare; tratamentul prolactinomului).

Investigații de laborator

Pentru evaluarea unei hipersecreții ar trebui dozat nivelul bazal de PRL, dimineața, à jeun (normal < 20 μg/L). Există rezultate fals pozitive și fals negative. La pacienții cu un nivel foarte crescut al PRL (> 1 000 μg/L), rezultatul poate fi mai mic din cauza unor artefacte ale testelor folosite; pentru a măsura corect aceste valori foarte mari sunt necesare diluții ale probei. Un nivel fals crescut poate fi determinat de formele agregate de PRL circulant, care sunt biologic inactive (macroprolactinemia). Ar trebui exclusă hipotiroidia prin dozarea TSH și T4.

TRATAMENT **Hiperprolactinemia**

Tratamentul hiperprolactinemiei depinde de cauza creșterii nivelului PRL. Totuși, indiferent de etiologie, scopul tratamentului este normalizarea nivelului PRL pentru a elimina efectul supresiv asupra funcției gonadale, a opri galactoreea și a preveni scăderea densității minerale osoase. Agoniștii dopaminergici reprezintă un tratament eficient al hiperprolactinemiei de diverse etiologii (vezi Tratamentul pentru „Prolactinom", mai jos).

Dacă pacientul ia un medicament despre care se știe că provoacă hiperprolactinemie, acesta ar trebui întrerupt, dacă este posibil. Pentru pacienții psihiatrici care necesită agenți neuroleptici, scăderea dozelor sau adăugarea unui agonist dopaminergic pot aduce prolactinemia la un nivel normal cu remiterea simptomelor legate de aparatul reproductiv. Totuși, agoniștii dopaminergici agravează uneori afecțiunea psihiatrică a pacientului, mai ales la doze mari. La pacienții cu hipotiroidie, hiperprolactinemia se remite după instituirea tratamentului de substituție hormonală corespunzător, iar în cazul pacienților cu dializă după transplantul renal. Rezecția tumorilor hipotalamice sau selare poate duce la remiterea hiperprolactinemiei provocate de compresia tijei și scăderea tonusului dopaminergic. Infiltratele granulomatoase răspund uneori la administrarea de glucocorticoizi. În cazul pacienților cu afectare hipotalamică ireversibilă nu există tratament corespunzător. Până la 30% dintre pacienții cu hiperprolactinemie – cu sau fără microadenom hipofizar vizibil – pot prezenta remisie spontană.

PROLACTINOMUL

Etiologie și epidemiologie

Tumorile dezvoltate din celulele lactotrope reprezintă aproximativ jumătate din totalitatea tumorilor hipofizare secretante, cu o incidență anuală de aproximativ 10 cazuri la 100 000 de bărbați și 3/100 000 în cazul femeilor. Există și tumori mixte, care secretă o combinație de GH și PRL, ACTH și PRL, și, rar, TSH și PRL. Aceste tumori plurihormonale sunt identificate de obicei prin imunohistochimie, adesea fără manifestări clinice cauzate de hipersecreția hormonală. Microadenoamele sunt definite ca având < 1 cm în diametru și nu invadează de obicei regiunea paraselară. Macroadenoamele au > 1 cm în diametru și pot produce invazie locală sau afectarea structurilor adiacente. Raportul femei:bărbați este de 20:1 în cazul microprolactinoamelor, în timp ce raportul dintre sexe este aproape 1:1 în cazul macroprolactinoamelor. În general, dimensiunea tumorii este direct proporțională cu concentrația PRL; valorile > 250 μg/L sunt întâlnite de regulă în cazul macroadenoamelor. Bărbații prezintă de obicei tumori mai mari decât femeile, probabil deoarece manifestările hipogonadismului sunt mai discrete. Nivelul PRL este aproape constant la majoritatea pacienților, din cauza creșterii lente a acestor tumori. Aproximativ 5% dintre microadenoame vor evolua pe termen lung către macroadenoame. Hiperprolactinemia se remite spontan în 30% dintre cazurile de microadenoame.

Manifestări clinice și diagnostic

La femei apar de obicei amenoreea, infertilitatea și galactoreea. Dacă tumora se extinde dincolo de șaua turcească pot apărea defecte de câmp vizual sau alte fenomene cauzate de compresie. La bărbați apar frecvent impotența, pierderea libidoului, infertilitatea sau semne de compresie la nivelul SNC, cum ar fi cefaleea sau tulburările de vedere. După excluderea cauzelor fiziologice sau medicamentoase de hiperprolactinemie (Tabelul 2-9), diagnosticul de prolactinom este foarte probabil dacă nivelul PRL este > 200 μg/L. O prolactinemie serică de < 100 μg/L poate fi determinată de un microadenom, de alte leziuni selare care duc la scăderea inhibiției dopaminergice sau alte cauze nonneoplazice. Din acest motiv, la toți pacienții cu hiperprolactinemie ar trebui efectuat un RMN. Este important de reținut că hiperprolactinemia secundară unui efect compresiv al unei tumori nonlactotrope poate fi de asemenea corectată prin tratamentul cu agoniști dopaminergici, deși tumora nu scade în dimensiuni. Prin urmare, supresia

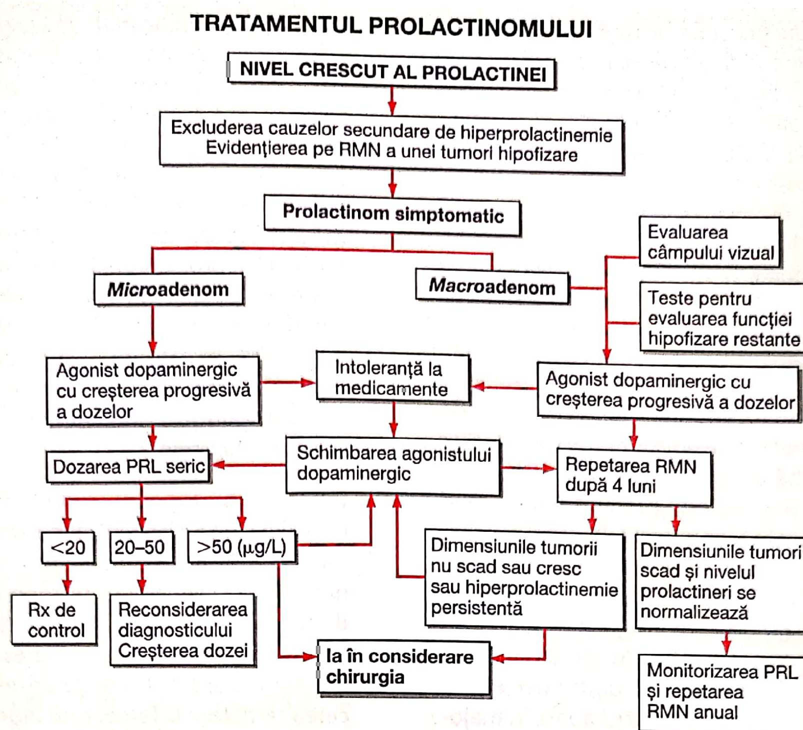


FIGURA 2-6
Algoritm pentru tratamentul prolactinomului. PRL – prolactină; RMN – rezonanţă magnetică nucleară.

PRL cu ajutorul agoniştilor dopaminergici nu înseamnă neapărat că leziunea este un prolactinom.

TRATAMENT Prolactinomul

Deoarece microadenoamele evoluează rareori spre macroadenoame, în cazul acestora poate să nu fie nevoie de tratament, dacă nu se doreşte recuperarea fertilităţii. Se recomandă tratamentul cu estrogeni pentru evitarea scăderii desităţii osoase şi a celorlalte consecinţe ale hipoestrogenemiei şi acest tratament nu pare a creşte riscul de mărire a tumorii. Aceşti pacienţi trebuie supravegheaţi prin dozarea PRL şi RMN, periodic.

În cazul macroadenoamelor simptomatice, scopul tratamentului este scăderea nivelului PRL, reducerea dimensiunilor tumorii, reapariţia menstruaţiilor şi a fertilităţii şi dispariţia galactoreei. Dozele agoniştilor dopaminergici ar trebui crescute treptat până la obţinerea supresiei maxime a PRL şi normalizarea funcţiei reproductive (Fig. 2-6). Corectarea nivelului PRL nu semnifică neaparat reducerea masei tumorale. Totuşi, la pacienţii la care nivelul PRL nu scade sub tratament nu apare de obicei micşorarea tumorii. În cazul macroadenoamelor ar trebui efectuată o evaluare completă a câmpului vizual înainte de începerea tratamentului cu agonişti dopaminergici. Până la scăderea dimensiunilor tumorii ar trebui efectuate un RMN şi o evaluare a câmpului vizual la 6-12 luni şi ulterior anual, până la obţinerea reducerii maxime în dimensiuni.

TRATAMENT MEDICAMENTOS Agoniştii dopaminergici orali (cabergolina sau bromocriptina) reprezintă principala metodă de tratament la pacienţii cu micro- sau macroprolactinoame. Agoniştii dopaminergici suprimă secreţia şi sinteza PRL, precum şi proliferarea celulelor lactotrope. Aproximativ 20% dintre pacienţi (în special bărbaţi) sunt rezistenţi la tratamentul dopaminergic; aceste adenoame pot prezenta o scădere a numărului de receptori D_2 sau un defect postreceptor. Nu s-au identificat mutaţii ale genei receptorului D_2 la nivelul hipofizei.

Cabergolina Cabergolina, un derivat de ergolină, este un agonist dopaminergic cu durată lungă de acţiune, cu o afinitate mare pentru receptorii D_2. Acest medicament inhibă secreţia PRL pentru > 14 zile după o singură doză orală şi determină scăderea în dimensiuni a prolactinomului la majoritatea pacienţilor. Cabergolina (0,5 până la 1 mg de două ori pe săptămână) duce la normalizarea prolactinemiei şi reluarea funcţiei gonadale la aproximativ 80% dintre pacienţii cu microadenoame; galactoreea dispare sau se reduce la 90% dintre pacienţi. Cabergolina duce la normalizarea prolactinemiei şi scăderea dimensiunilor tumorii în cazul a circa 70% dintre macroprolactinoame. De regulă, efectele cauzate de compresie, precum cefaleea sau tulburările de câmp vizual, sunt ameliorate spectaculos după câteva zile de tratament cu cabergolină;

pentru ameliorarea funcției sexuale sunt necesare câteva săptămâni de tratament de obicei, dar acest lucru poate surveni înainte de normalizarea nivelului prolactinei. După obținerea controlului inițial al nivelului PRL, cabergolina ar trebui redusă la doza minimă eficientă pentru întreținere. La aproximativ 5% dintre pacienți, hiperprolactinemia dispare și nu mai reapare după întreruperea tratamentului de lungă durată cu agoniști dopaminergici. Cabergolina poate fi, de asemenea, eficientă la pacienții rezistenți la bromocriptină. Reacțiile adverse și intoleranța medicamentoasă apar mai rar decât în cazul bromocriptinei.

Bromocriptina Bromocriptina mesilat, un derivat alcaloid de secară cornută, este un agonist al receptorilor dopaminergici care inhibă secreția prolactinei. Deoarece are durată scurtă de acțiune, este preferat atunci când pacienta dorește să rămână însărcinată. În cazul microadenoamelor, bromocriptina reduce rapid nivelul prolactinemiei la aproape 70% dintre pacienți, reduce dimensiunile tumorii și normalizează funcția gonadală. În cazul pacienților cu macroadenoame, nivelul prolactinemiei revine de asemenea la normal la 70% dintre pacienți și reducerea dimensiunilor tumorii (≥ 50%) apare în majoritatea cazurilor.

Inițierea tratamentului se face prin administrarea unei doze mici de bromocriptină (0,625-1,25 mg) seara, după masă, urmată de creșterea treptată a dozei. La majoritatea pacienților este suficientă o doză zilnică de ≤ 7,5 mg/zi (2,5 mg de trei ori pe zi).

Reacții adverse Printre reacțiile adverse ale agoniștilor dopaminergici se numără constipația, congestia nazală, uscăciunea gurii, coșmarurile, insomnia și vertijul; scăderea dozei duce de obicei la dispariția problemei. După doza inițială, la aproximativ 25% dintre pacienți pot apărea greață, vărsături, hipotensiune posturală cu lipotimie. La unii pacienți, aceste simptome pot persista. În general, cabergolina prezintă mai puține reacții adverse. În cazul celor aproximativ 15% dintre pacienți care nu tolerează bromocriptina per os, cabergolina poate fi suportată mai bine. Administrarea intravaginală a bromocriptinei este adesea eficientă la pacientele cu reacții adverse gastrointestinale intolerabile. La 5% dintre pacienți s-au raportat halucinații auditive, delir și labilitate emoțională, care sunt cauzate de proprietățile agonistului dopaminergic sau ale derivaților de acid lisergic conținuți. Au fost raportate foarte rare cazuri de leucopenie, trombocitopenie, fibroză pleurală, aritmii cardiace sau hepatită. Pacienții cu boală Parkinson care primesc cel puțin 3 mg de carbegolină pe zi au risc crescut de a prezenta insuficiență cardiacă valvulară. Studiile la care au participat peste 500 de pacienți cu prolactinom tratați cu dozele recomandate de cabergolină (până la 2 mg/zi) nu au arătat o creștere a incidenței bolilor valvulare cardiace. Totuși, pentru că nu sunt disponibile studii prospective controlate, este prudent să se efectueze o ecocardiogramă înainte de inițierea tratamentului cu doze standard de cabergolină.

Chirurgia Indicațiile de rezecție chirurgicală a adenomului sunt rezistența sau intoleranța la agoniștii dopaminergici, sau prezența unui macroadenom invaziv cu tulburări de vedere care nu se ameliorează după tratamentul medicamentos. În 70% dintre cazurile de microprolactinom se obține o normalizare rapidă a PRL după rezecția chirurgicală, dar doar 30% dintre macroadenoame pot fi rezecate cu succes. Studiile de urmărire au arătat că hiperprolactinemia reapare la 20% dintre pacienți în primul an după intervenția chirurgicală; în cazul macroadenoamelor, rata de recidivă pe termen lung este peste 50%. În cazul prolactinoamelor, radioterapia este indicată doar pacienților cu tumori agresive care nu răspund la agoniști dopaminergici în dozele maxime tolerate și/sau chirurgie.

SARCINA Hipofiza crește în dimensiuni în timpul sarcinii, din cauza efectului stimulator al estrogenului și probabil și a altori factori de creștere, precum și din cauza hiperplaziei celulelor lactotrope. Cam 5% dintre microadenoame cresc semnificativ în dimensiuni, dar 15-30% dintre macroadenoame se măresc în timpul sarcinii. Bromocriptina este folosită de peste 30 de ani pentru refacerea fertilității la femeile cu hiperprolactinemie, fără să se fi demonstrat vreun efect teratogen. Totuși, majoritatea experților recomandă reducerea expunerii fătului la medicament. În cazul femeilor care iau bromocriptină și doresc să rămână însărcinate, ar trebui folosită o metodă de contracepție mecanică timp de trei cicluri menstruale, pentru ca momentul concepției să poată fi cunoscut cu exactitate. Odată confirmată sarcina, bromocriptina ar trebui întreruptă, cu dozări repetate ale nivelului prolactinei, mai ales dacă apar cefalee sau tulburări de vedere. În cazul femeilor cu macroadenoame se recomandă evaluarea regulată a câmpului vizual și tratamentul ar trebui reluat dacă se constată creșterea în dimensiuni a tumorii. Deși examinarea hipofizei prin RMN pare a fi sigură în timpul sarcinii, această procedură ar trebui efectuată doar la pacientele simptomatice cu cefalee severă și/sau deficite de câmp vizual. Dacă vederea este amenințată poate fi indicată decompresia chirurgicală. Deși există numeroase date care atestă că refacerea fertilității cu ajutorul bromocriptinei este o procedură eficientă și relativ lipsită de riscuri, pacienții ar trebui avertizați de posibilitatea unor reacții adverse severe necunoscute și de riscul creșterii tumorii în timpul sarcinii. Deoarece cabergolina este un medicament cu durată lungă de acțiune, cu afinitate mare pentru receptorii D2, nu este aprobată folosirea lui la femeile care doresc să rămână însărcinate.

HORMONUL DE CREȘTERE

SINTEZA

Hormonul de creștere (GH – *growth hormone*) este hormonul secretat de adenohipofiză în cantitatea cea mai mare; celulele somatotrope, care secretă GH, constituie 50% din

totalitatea celulelor adenohipofizei. Celulele mamosomatotrope, care exprimă și PRL și GH, pot fi identificate prin tehnici de imunohistochimie. Dezvoltarea celulelor somatotrope și transcrierea genei pentru GH sunt determinate de expresia factorului nuclear de transcriere cu specificitate celulară Pit-1. Există cinci gene distincte care codifică GH și proteinele înrudite. Gena hipofizară pentru GH (*hGH-N*) produce prin splicing alternativ două substanțe care dau naștere unei molecule de GH de 22 kDa (191 de aminoacizi) și unei molecule de GH de 20 kDa, mai puțin abundentă, cu activitate biologică similară. Celulele sincițiotrofoblastice din placentă exprimă o variantă a genei pentru GH (*hGH-V*); hormonul corespunzător, somatotropina corionică umană (HCS), este exprimat de diferiți membri ai familiei de gene.

SECREȚIA

Secreția de GH este controlată de un complex de factori hipotalamici și periferici. *GHRH* este un peptid hipotalamic de 44 de aminoacizi care stimulează sinteza și eliberarea GH. Grelina, un peptid octanoilat derivat din tractul digestiv, precum și agoniștii sintetici ai receptorului pentru *GHS-R*, induc sinteza GHRH și stimulează de asemenea direct eliberarea de GH. *Somatostatina* (factorul de inhibare a eliberării de somatotropină – SRIF) este sintetizată în zona preoptică medială a hipotalamusului și inhibă secreția de GH. GHRH este secretat în pulsuri discrete care induc secreția pulsatilă a GH, în timp ce somatostatina controlează nivelul bazal de GH. Somatostatina este exprimată și în multe țesuturi extrahipotalamice, cum ar fi SNC, tractul gastrointestinal și pancreasul, unde are de asemenea rolul de a inhiba secreția hormonală a insulelor Langerhans. *IGF-1*, hormonul periferic țintă al GH, inhibă prin feedback secreția GH; estrogenul stimulează secreția GH, în timp ce excesul cronic de glucocorticoizi inhibă eliberarea de GH.

Sinteza și secreția GH sunt controlate prin intermediul receptorilor membranari ai celulelor somatotrope. Receptorul pentru GHRH este un receptor cuplat cu proteine G (RCPG), care folosește ca mesager secund AMP ciclic pentru a stimula proliferarea celulelor somatotrope, precum și producția de GH. Mutațiile inactivatoare ale receptorului pentru GHRH duc la apariția unui nanism marcat (vezi mai jos). În hipotalamus și hipofiză este exprimat un receptor de suprafață distinct pentru grelină, un secretagog derivat din tubul digestiv. Somatostatina se leagă de cinci subtipuri diferite de receptori (SSTR1 → SSTR5); subtipurile SSTR2 și SSTR5 suprimă preferențial secreția GH (și TSH).

Secreția GH este pulsatilă, nivelurile maxime fiind atinse noaptea, în general la debutul somnului. Rata de secreție a GH scade marcat odată cu înaintarea în vârstă, astfel încât nivelul hormonal la persoanele de vârstă mijlocie este 15% din nivelul de la pubertate. Aceste modificări au loc în paralel cu scăderea masei musculare, odată cu înaintarea în vârstă. Secreția GH este de asemenea scăzută la persoanele obeze, deși nivelul IGF-1 poate să nu fie scăzut, ceea ce sugerează modificarea pragului pentru reglarea prin feedback. Nivelul de GH crește cam la o oră de la instaurarea somnului profund, precum și după efort fizic, stres fizic, traumatisme și în timpul sepsisului. Secreția totală pe 24 de ore este mai mare la femei și crește de asemenea în cazul terapiei estrogenice. Folosind teste de laborator standard, dozarea aleatorie a GH în timpul zilei obține un nivel nedetectabil la indivizi sănătoși în aproximativ 50% dintre cazuri și, de asemenea, la majoritatea indivizilor obezi sau vârstnici. Prin urmare, o singură dozare a GH nu poate diferenția între un pacient cu deficit de GH instalat la vârsta adultă și o persoană normală.

Secreția GH este influențată foarte mult de factorii nutriționali. Folosind noi teste ultrasensibile pentru dozarea GH, având o sensibilitate de 0,002 μg/L, se poate demonstra că aportul de glucoză reduce nivelul GH la < 0,7 μg/L la femei și la < 0,07 μg/L la bărbați. În malnutriția cronică și repausul alimentar prelungit cresc frecvența și amplitudinea pulsurilor de GH. Secreția GH este stimulată de administrarea intravenoasă a L-argininei, dopaminei sau a apomorfinei (un agonist al receptorilor dopaminergici), precum și de sistemul α-adrenergic. Blocada β-adrenergică determină creșterea nivelului bazal de GH și amplifică eliberarea de GH indusă de GHRH și de insulină.

ROLUL GH

Ritmul secreției GH poate afecta răspunsul tisular. La bărbați secreția GH este mai mult pulsatilă, comparativ cu secreția relativ continuă la femei, ceea ce poate fi un important factor determinant al ritmului creșterii în înălțime și al inducției enzimelor hepatice.

Receptorul periferic pentru GH este o proteină de 70 kDa cu structură asemănătoare superfamiliei receptorilor pentru citokine/hematopoieză. Un fragment din domeniul extracelular al receptorului dă naștere unei proteine solubile care leagă GH (GHBP – *growth hormone binding protein*), care interacționează cu GH în circulație. Ficatul și cartilajele conțin cel mai mare număr de receptori pentru GH. Legarea GH de receptorii dimerici este urmată de rotația internă și semnalizarea prin intermediul JAK/STAT. Proteinele STAT activate ajung în nucleu, unde modulează expresia genelor țintă reglate de GH. Analogii de GH care se leagă de receptor, dar sunt incapabili să inducă semnalizarea, reprezintă antagoniști puternici ai acțiunii GH. Un antagonist al receptorilor pentru GH (pegvisomant) a fost aprobat pentru tratamentul acromegaliei.

GH determină sinteza proteică și retenția de azot și afectează toleranța la glucoză prin antagonizarea efectelor insulinei. GH stimulează și lipoliza, ducând la creșterea nivelului circulant al acizilor grași, la reducerea țesutului adipos visceral și la creșterea masei musculare. GH determină retenția de sodiu, potasiu și apă și duce la creșterea nivelului seric de fosfat anorganic. Creșterea oaselor lungi este rezultatul acțiunii complexe a unor hormoni și factori de creștere, printre care și IGF-1. GH stimulează diferențierea precondrocitelor de la nivelul epifizelor. Aceste celule precursoare produc local IGF-1 și sunt, de asemenea, sensibile la acțiunea acestui factor de creștere.

FACTORII DE CREȘTERE INSULIN-LIKE

Deși GH are efecte directe asupra țesuturilor țintă, numeroase dintre efectele sale fiziologice sunt realizate indirect, prin intermediul IGF-I, un puternic factor de creștere și diferențiere. Ficatul reprezintă principala sursă de IGF-I circulant. În țesuturile periferice, IGF-I exercită acțiuni paracrine locale care par să fie și dependente și independente de GH. Astfel, administrarea de GH duce la creșterea nivelului IGF-I seric, precum și la stimularea producerii de IGF-I în diferite țesuturi.

Atât IGF-I, cât și IGF-II se leagă cu mare afinitate de proteine serice de legare (IGFBP – *IGF binding proteins*) care reglează activitatea biologică a IGF. Nivelul IGFBP3 este dependent de GH și acesta reprezintă principala proteină transportoare a IGF-I circulant. Deficitul de GH și malnutriția se asociază de obicei cu un nivel scăzut al IGFBP3. IGFBP1 și IGFBP2 reglează acțiunea tisulară locală a IGF, dar nu leagă o cantitate semnificativă de IGF-I circulant.

Concentrația serică de IGF-I este puternic influențată de factori fiziologici. Nivelul crește în timpul pubertății, cu un maxim la vârsta de 16 ani, și scade apoi cu > 80% odată cu înaintarea în vârstă. Concentrația IGF-I este mai mare la femei decât la bărbați. Deoarece GH este principalul factor reglator al sintezei hepatice de IGF-I, anomaliile de sinteză sau acțiune ale GH (de exemplu, insuficiența hipofizară, defecte ale receptorului pentru GHRH sau GH) determină scăderea nivelului IGF-I. Statusurile hipocalorice se asociază cu rezistență la acțiunea GH; nivelul IGF-I va fi deci scăzut în cașexie, malnutriție și sepsis. În acromegalie nivelul IGF-I este întotdeauna crescut, într-o relație log-liniară cu concentrația de GH.

Fiziologia IGF-I

IGF-I a fost aprobat pentru tratamentul pacienților cu rezistență la GH. Injectarea IGF-I (100 μg/kg) determină apariția hipoglicemiei și doze mai mici cresc sensibilitatea la insulină a pacienților cu rezistență severă la insulină și diabet. La pacienții cașectici, perfuzia cu IGF-I (12 μg/kg pe oră) crește retenția azotată și scade nivelul colesterolului. Administrarea IGF-I pe termen lung, subcutanat, stimulează sinteza proteică și are un efect anabolic. Deși crește nivelul markerilor osteosintezei, IGF-I poate stimula și turnover-ul osos.

Efectele secundare ale IGF-I sunt dependente de doză și supradozajul poate determina hipoglicemie, hipotensiune arterială, retenție hidrică, durere la nivelul articulației temporomandibulare și creșterea presiunii intracraniene, toate reversibile. A fost raportată și apariția necrozei aseptice de cap femural. Excesul cronic de IGF-I determină probabil acromegalie.

TULBURĂRI DE CREȘTERE ȘI DEZVOLTARE

Dezvoltarea scheletului și creșterea staturo-ponderală

Cartilajul de creștere este influențat de o multitudine de factori hormonali precum GH, IGF-I, hormoni sexuali, hormoni tiroidieni, factori de creștere paracrini și citokine. Procesul de creștere necesită de asemenea energie calorică, aminoacizi, vitamine și minerale și consumă cam 10% din energia produsă de organism. Malnutriția afectează activitatea condrocitelor și duce la scăderea nivelului seric al IGF-I și IGFBP3.

Rata de creștere în lungime a oaselor lungi este foarte mare în copilărie și este controlată de hipofiză. Viteza medie de creștere este de aproximativ 6 cm/an spre sfârșitul copilăriei și se menține de obicei într-un interval constant pe graficul curbelor de creștere. Rata maximă de creștere este întâlnită la mijlocul pubertății, la vârsta osoasă de 12 ani (fetele) sau 13 ani (băieții). Apariția caracterelor sexuale secundare se asociază cu creșterea nivelului hormonilor sexuali, ceea ce duce la închiderea progresivă a cartilajelor de creștere. *Vârsta osoasă* este întârziată la pacienții având orice formă de deficit adevărat de GH sau de defecte ale receptorului pentru GH care duc la reducerea acțiunii GH.

Hipotrofia staturală poate apărea ca urmare a unor defecte de creștere intrinseci, constitutive, sau a unor factori extrinseci care afectează creșterea. În general, vârsta osoasă prea mică la un copil scund sugerează o afecțiune hormonală sau sistemică, în timp ce o vârstă osoasă normală la un copil scund este cauzată mai probabil de o displazie genetică a cartilajelor sau o afecțiune a cartilajelor de creștere.

Deficitul de GH la copii

Deficitul de GH

Deficitul izolat de GH se caracterizează prin statură scundă, micropenie, creșterea cantității de țesut adipos, voce ascuțită și o tendință la hipoglicemie, cauzată de acțiunea insulinei, care nu este contrabalansată. La aproximativ o treime dintre acești indivizi există o transmitere familială a afecțiunii, care poate fi autozomal dominantă, recesivă sau X-linkată. Aproximativ 10% dintre copiii cu deficit de GH prezintă mutații la nivelul genei *GH-N*, cum ar fi deleții sau o gamă largă de mutații punctiforme. Mutațiile factorilor de transcriere Pit-1 și Prop-1, care controlează dezvoltarea celulelor somatotrope, determină deficit de GH asociat cu alte deficite de hormoni hipofizari, care pot deveni clinic manifeste doar la vârsta adultă. Diagnosticul de *deficit idiopatic de GH* (IGHD) ar trebui pus doar după excluderea defectelor moleculare cunoscute.

Mutațiile receptorului pentru GHRH

Mutațiile recesive ale genei receptorului pentru GHRH la persoanele cu nanism sever armonic se asociază cu un nivel bazal al GH scăzut, care nu răspunde la administrarea de GHRH, GHRP sau la hipoglicemia indusă de insulină, ca și hipoplazia hipofizei anterioare. Acest sindrom evidențiază importanța receptorului pentru GHRH pentru proliferarea celulelor somatotrope și responsivitatea lor la acțiunea hormonului.

Rezistența la acțiunea GH

Aceasta este cauzată de defecte la nivelul receptorului pentru GH sau la nivelul semnalizării intracelulare. Mutațiile homozigote sau heterozigote ale receptorului pentru

GH determină rezistență parțială sau totală la acțiunea GH și nanism (*sindromul Laron*). Diagnosticul se stabilește atunci când nivelul GH este normal sau ridicat, cu un nivel seric al GHBP săzut, precum și un nivel scăzut al IGF-I. Foarte rar se mai pot întâlni defecte ale IGF-I, ale receptorului pentru IGF-I sau ale semnalizării intracelulare a IGF-I. Mutațiile *STAT5B* duc la apariția imunodeficienței cu afectarea semnalizării GH, ceea ce duce la statură scundă cu un nivel normal sau crescut de GH și un nivel scăzut al IGF-I.

Nanismul de etiologie nutrițională

Printre cauzele secundare de funcționare deficitară a receptorului pentru GH se numără aportul caloric insuficient și malnutriția, diabetul zaharat dezechilibrat și insuficiența renală cronică. Aceste afecțiuni stimulează, de asemenea, sinteza de citokine proinflamatorii, care exacerbează blocarea transmiterii semnalului GH. Copiii cu aceste afecțiuni prezintă de obicei caracteristicile nanismului de cauză exogenă, cu un nivel crescut al GH și scăzut al IGF-I. O cauză rară de rezistență periferică la acțiunea GH este reprezentată de anticorpii circulanți împotriva receptorului pentru GH.

Nanismul psihosocial

Lipsa stimulării afective și a contactului social duc la un retard de creștere însoțit de retard în achiziția limbajului, hiperfagie discordantă și un răspuns diminuat la administrarea de GH. Rata de creștere revine la normal într-un mediu propice.

Manifestări clinice și diagnostic

Statura scundă este întâlnită adesea în practica medicală și decizia de a investiga mai amănunțit acești copii se bazează pe judecata clinică alături de date auxologice și antecedentele familiale. Ar trebui întreprinse investigații amănunțite dacă înălțimea pacientului este cu mai mult de 3 derivații standard sub media vârstei sau dacă s-a înregistrat un declin al ratei de creștere. Creșterea scheletului este apreciată cel mai bine prin măsurarea radiologică a vârstei osoase, care se bazează în primul rând pe rata de închidere a cartilajelor de creștere. Înălțimea finală poate fi prezisă folosind tabele standardizate (Bayley-Pinneau sau Tanner-Whitehouse) sau estimată prin adăugarea (pentru băieți) sau scăderea (pentru fete) a 6,5 cm din media înălțimii părinților.

Investigații de laborator

Deoarece secreția GH este pulsatilă, deficitul de GH este evaluat cel mai bine prin examinarea răspunsului la stimuli de provocare, precum efortul fizic, hipoglicemia indusă de insulină și alte teste farmacologice care în mod normal duc la creșterea GH la > 7μg/L la copii. Dozările aleatorii de GH nu pot diferenția între copii normali și cei cu deficit adevărat de GH. Înainte de efectuarea testelor ar trebui asigurată o substituție hormonală corespunzătoare pentru hormonii suprarenalieni și tiroidieni. Nivelul de IGF-I, interpretat în funcție de vârstă și sex, nu este destul de sensibil și specific pentru a pune diagnosticul, dar poate fi util pentru confirmarea deficitului de GH. Examinarea hipofizei prin RMN poate evidenția tumori hipofizare sau defecte structurale. Analizele moleculare pentru mutațiile cunoscute ar trebui luate în considerare când nu poate fi decelată cauza hipostaturii sau când alte manifestări clinice sugerează o cauză genetică.

TRATAMENT **Tulburările de creștere și dezvoltare**

Terapia de substituție hormonală cu GH recombinant (0,02-0,05 mg/kg pe zi, subcutanat) aduce rata de creștere a copiilor cu deficit de GH la aproximativ 10 cm pe an. Dacă a fost evidențiată insuficiența hipofizară, ar trebui corectate și celelalte deficite hormonale – mai ales corticosteroizii. Tratamentul cu GH are de asemenea o eficiență moderată în accelerarea ratei de creștere la copii cu sindrom Turner și insuficiență renală cronică.

La pacienții cu rezistență la GH și deficit statural din cauza mutațiilor receptorului pentru GH, tratamentul cu IGF-I permite evitarea receptorului anormal.

DEFICITUL DE GH AL ADULTULUI (DGHA)

Această afecțiune este provocată de obicei de leziuni care implică hipotalamusul sau celulele somatotrope hipofizare. Deficitul dobândit al hormonilor hipofizari urmează de obicei o ordine prestabilită, în care afectarea capacității de secreție a GH prevestește deficitele hormonale ulterioare. Ordinea apariției deficitelor hormonale este de regulă GH → FSH/LH → TSH → ACTH.

Manifestări clinice și diagnostic

Printre manifestările clinice ale DGHA se numără modificări ale raportului țesut muscular/țesut adipos, ale metabolismului lipidic și ale calității vieții și tulburări cardiovasculare (**Tabelul 2-10**). Modificările raportului țesut muscular/țesut adipos apar frecvent, fiind vorba de scăderea masei musculare, creșterea cantității de țesut adipos cu depunere preferențială perivisceral și creșterea raportului talie-șold. Pot apărea, de asemenea, dislipidemia, insuficiența ventriculară stângă, hipertensiunea arterială și creșterea fibrinogenului plasmatic. Densitatea minerală osoasă scade, ceea ce duce la creșterea incidenței fracturilor. Pacienții pot suferi de izolare socială, depresie și dificultăți în păstrarea unei slujbe. La adulți, hipopituitarismul este asociat cu creșterea de trei ori a ratei mortalității cardiovasculare, în comparație cu persoane de aceeași vârstă și sex, și acest lucru poate fi cauzat de deficitul de GH.

Investigații de laborator

DGHA este rar și, din cauza naturii nespecifice a simptomelor pe care le provoacă, trebuie făcută o selecție atentă a pacienților care necesită investigații suplimentare, pe baza unor criterii bine definite. Cu foarte puține excepții, ar trebui investigați doar pacienții cu următorii factori

TABELUL 2-10

CARACTERISTICILE DEFICITULUI DE GH LA ADULȚI

Clinic
Scăderea calității vieții
Scăderea energiei și a motivației
Scăderea capacității de concentrare
Lipsa încrederii în sine
Izolare socială
Modificarea raportului țesut muscular/țesut adipos
Creșterea cantității de țesut adipos
Obezitate de tip central
Creșterea raportului talie-șold
Scăderea masei musculare
Scăderea capacității de efort
Scăderea extracției maximale a O_2
Alterarea funcției cardiace
Scăderea masei musculare
Factori de risc cardiovasculari
Alterarea structurii și funcției cardiace
Profil lipidic anormal
Scăderea activității fibrinolitice
Ateroscleroză
Obezitate viscerală
Imagistic
Hipofiza: tumoră sau afectare structurală
Oase: scăderea densității minerale osoase
Abdomen: creșterea adipozității viscerale
Laborator
GH după stimulare < 3 ng/mL
IGF-I și IGFBP3 scăzute sau normale
LDL-colesterol crescut
Pot exista concomitent deficite ale rezervei de gonadotropine, TSH și/sau ACTH

Abrevieri: LDL, lipoproteine cu densitate mică (*low density lipoproteins*). Pentru celelalte abrevieri vezi textul.

predispozanți: (1) intervenții chirurgicale asupra hipofizei; (2) tumori sau granuloame hipofizare sau hipotalamice; (3) antecedente de radioterapie la nivelul craniului; (4) leziune hipofizară evidențiată imagistic; (5) au necesitat în copilărie tratament de substituție cu GH, sau, rareori, (6) un nivel de IGF-I scăzut pentru vârsta și sexul pacientului. Odată ce un adolescent cu deficit de GH ajunge la vârsta adultă, este nevoie de repetarea analizelor pentru evidențierea DGHA. Până la 20% dintre pacienții tratați în copilărie pentru deficit de GH sunt găsiți a avea un nivel adecvat de GH la repetarea testelor la vârsta adultă.

Un procent semnificativ (aproximativ 25%) dintre adulții cu deficit veritabil de GH au un nivel de IGF-I normal sau scăzut. Astfel, similar cu evaluarea deficitului de GH la copii, dozarea IGF-I interpretată în funcție de vârstă și sex reprezintă o metodă utilă de apreciere a răspunsului la tratament, dar nu este destul de sensibilă pentru a fi folosită în scop diagnostic. Testul cel mai util pentru diferențierea între pacienții cu funcție hipofizară normală și cei cu DGHA este hipoglicemia indusă de insulină (0,05-0,1 U/kg). După scăderea glicemiei la aproximativ 40 mg/dL, la majoritatea persoanelor apar simptome de neuroglicopenie (Cap. 20) și eliberarea de GH atinge un maxim în 60 de minute și rămâne ridicată timp de 2 ore. La aproximativ 90% dintre persoanele sănătoase GH crește la valori > 5 μg/L; vorbim de DGHA dacă nivelul maxim al GH după hipoglicemie este < 3 μg/L. Deși hipoglicemia indusă de insulină este un test lipsit de riscuri dacă este efectuat sub supraveghere corespunzătoare, este contraindicat la pacienții cu diabet zaharat, boală cardiacă ischemică, boală cerebrovasculară sau epilepsie, și la vârstnici. Alte teste de stimulare sunt administrarea intravenoasă de arginină (30 g), GHRH (1 μg/kg) sau GHRP-6 (90 μg) și glucagon (1 mg). La pacienții care nu răspund la un singur test, o combinație a acestora poate stimula secreția de GH.

TRATAMENT Deficitul de GH al adultului

Odată ce diagnosticul de DGHA a fost stabilit cu certitudine, poate fi indicat tratamentul de substituție hormonală. Contraindicațiile acestui tratament sunt prezența unui neoplasm, hipertensiunea intracraniană, diabetul zaharat dezechilibrat și retinopatia. Doza de inițiere de 0,1-0,2 mg/zi ar trebui crescută treptat (până la un maxim de 1,25 mg/zi), astfel încât nivelul de IGF-I să fie menținut la jumătatea intervalului de normalitate corespunzător vârstei și sexului pacientului (Fig. 2-7). Femeile au nevoie de doze mai mari decât bărbații, iar pacienții vârstnici necesită doze mai mici de GH. Tratamentul de substituție cu GH pe termen lung menține nivelul IGF-I în limite normale și determină modificări pe termen lung ale raportului țesut muscular/țesut adipos (de exemplu, creșterea masei musculare și reducerea țesutului adipos). HDL-colesterolul crește, dar nivelul colesterolului total și al insulinei nu se modifică semnificativ. Densitatea osoasă a vertebrelor lombare crește, dar acest răspuns apare lent (> 1 an). Majoritatea pacienților afirmă o îmbunătățire semnificativă a calității

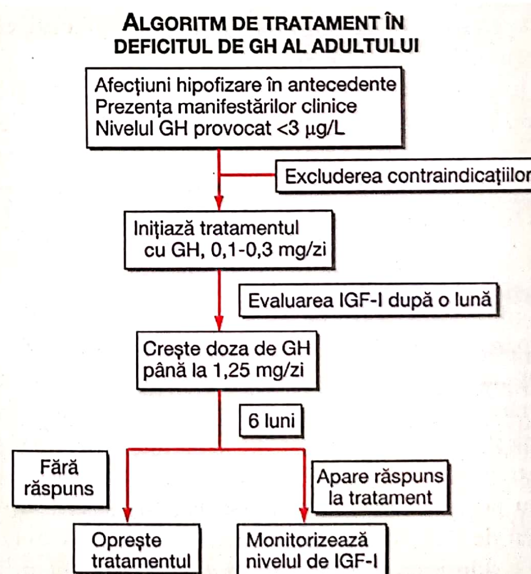


FIGURA 2-7

Algoritm pentru tratamentul deficitului de GH la adulți. IGF, factor de creștere insulin-like.

vieţii la evaluarea prin chestionare standardizate. Sunt în curs de desfăşurare studii prospective pe termen lung pentru aprecierea efectului tratamentului de substituţie cu GH asupra ratei mortalităţii la pacienţii cu deficit de GH.

La aproximativ 30% dintre pacienţi apar retenţia de lichide, artralgii şi sindrom de tunel carpian, care sunt reversibile şi dependente de doză, iar în 40% dintre cazuri apar mialgii şi parestezii. Pacienţii aflaţi în tratament cu insulină necesită o monitorizare atentă pentru ajustarea dozelor, deoarece GH exercită un puternic rol de contrareglare a acţiunii insulinei. La pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 apare iniţial o exacerbare a rezistenţei la insulină. Totuşi, controlul glicemiei se ameliorează odată cu scăderea obezităţii abdominale care apare după tratamentul îndelungat cu GH. Rareori pot apărea cefaleea, creşterea presiunii intracraniene, hipertensiune arterială şi tinitus. Sunt în desfăşurare programe de supraveghere pe termen lung care evaluează frecvenţa recurenţei tumorilor hipofizare şi eventuala progresie a leziunilor cutanate. Deocamdată, rata de apariţie a acestor potenţiale efecte adverse nu pare a fi semnificativă.

TABELUL 2-11
CAUZE DE ACROMEGALIE

	PREVALENŢA, %
Secreţie în exces de hormon de creştere	
Hipofizar	98
Adenom secretant de GH, cu celule cu granulaţii dense sau rare	60
Adenom mixt, secretant de GH şi PRL	25
Adenom dezvoltat din celulele mamosomatotrope	10
Adenom plurihormonal	
Carcinom dezvoltat din celulele somatotrope sau metastaze	
Neoplazie endocrină multiplă-1 (adenom dezvoltat din celulele somatotrope)	
Sindromul McCune-Albright	
Adenom hipofizar ectopic, cu localizare sfenoidală sau în sinusurile parafaringiale	
Tumoră extrahipofizară	
Tumoră a pancreasului endocrin	<1
Limfom	
Secreţie în exces de hormon eliberator al hormonului de creştere	
Central	<1
Hamartom, coristom sau ganglioneurom hipotalamic	<1
Periferic	<1
Carcinoid bronşic, tumoră a pancreasului endocrin, cancer pulmonar cu celule mici, adenom suprarenalian, carcinom tiroidian medular, feocromocitom	

Abrevieri: GH, hormon de creştere; PRL, prolactină.
Sursa: adaptat după S. Melmed: N Engl J Med 322:966, 1990.

ACROMEGALIA

Etiologia

Hipersecreţia de GH se datorează de obicei unui adenom cu originea în celulele somatotrope, dar rareori poate fi determinată şi de leziuni extrahipofizare (Tabelul 2-11). Pe lângă mai frecventele adenoame secretante de GH dezvoltate din celulele somatotrope, există şi tumori mixte mamosomatotrope sau adenoame cu originea în celulele stem acidofile, care secretă şi GH şi PRL. La pacienţii cu adenoame dezvoltate din celulele stem acidofile, manifestările hiperprolactinemiei (hipogonadismul şi galactoreea) sunt mai evidente decât semnele de acromegalie, mai discrete.

Ocazional, pot apărea tumori mixte plurihormonale care secretă, pe lângă GH, şi ACTH, subunitatea glicoproteică a hormonului, sau TSH. Pacienţii cu sindrom parţial de şa goală pot prezenta hipersecreţie de GH datorată unui mic adenom secretant de GH, aflat în inelul periferic de ţesut hipofizar; în unele cazuri poate fi vorba de necroza spontană a unei tumori care avea dimensiuni mai mari. Rareori, tumorile secretante de GH pot avea originea în resturi de ţesut hipofizar ectopic de la nivelul nazofaringelui sau al sinusurilor liniei mediane.

Au fost raportate cazuri de secreţie ectopică de GH de la nivelul unor tumori cu originea în pancreas, ovare, plămân sau măduva hematopoietică. Secreţia în exces de GHRH poate determina acromegalie din cauza stimulării cronice a celulelor somatotrope. Aceşti pacienţi prezintă manifestări clasice de acromegalie, nivel crescut al GH, creşterea în dimensiuni a hipofizei pe RMN şi, histologic, hiperplazie hipofizară. Cea mai frecventă cauză a acromegaliei mediate de GHRH este o tumoră carcinoidă toracică sau abdominală. Deşi de obicei la nivelul acestor tumori se poate pune în evidenţă GHRH prin tehnici de imunohistochimie, manifestările clinice de acromegalie apar doar la o minoritate dintre pacienţii cu tumori carcinoide. Secreţia excesivă de GHRH poate proveni şi de la nivelul unei tumori hipotalamice, de obicei un coristom sau neurom.

Manifestări clinice şi diagnostic

Manifestările variate ale hipersecreţiei de GH şi IGF-I sunt latente şi adesea rămân nediagnosticate timp de 10 ani sau mai mult. Creşterea exagerată a oaselor extremităţilor determină apariţia de bose frontale, creşterea în dimensiuni a mâinilor şi a picioarelor, creşterea mandibulei cu prognatism şi lărgirea spaţiului dintre incisivi. La copii şi adolescenţi, dacă hipersecreţia de GH începe înainte de închiderea cartilajelor de creştere ale oaselor lungi, apare gigantismul hipofizar (Fig. 2-8). Mărirea de volum a ţesuturilor moi duce la îngroşarea pielii la nivelul călcâielor, sunt necesare măsuri mai mari la pantofi sau mănuşi, inelele devin prea strâmte, există o înăsprire caracteristică a trăsăturilor faciale, cu un nas mare şi cărnos. Alte manifestări frecvente sunt hiperhidroza, vocea groasă şi cavernoasă, tegumente grase, artropatie, cifoză, sindrom de tunel carpian, slăbiciune a musculaturii proximale şi oboseală, acantozis nigricans şi acrocordoane. Apare visceromegalia

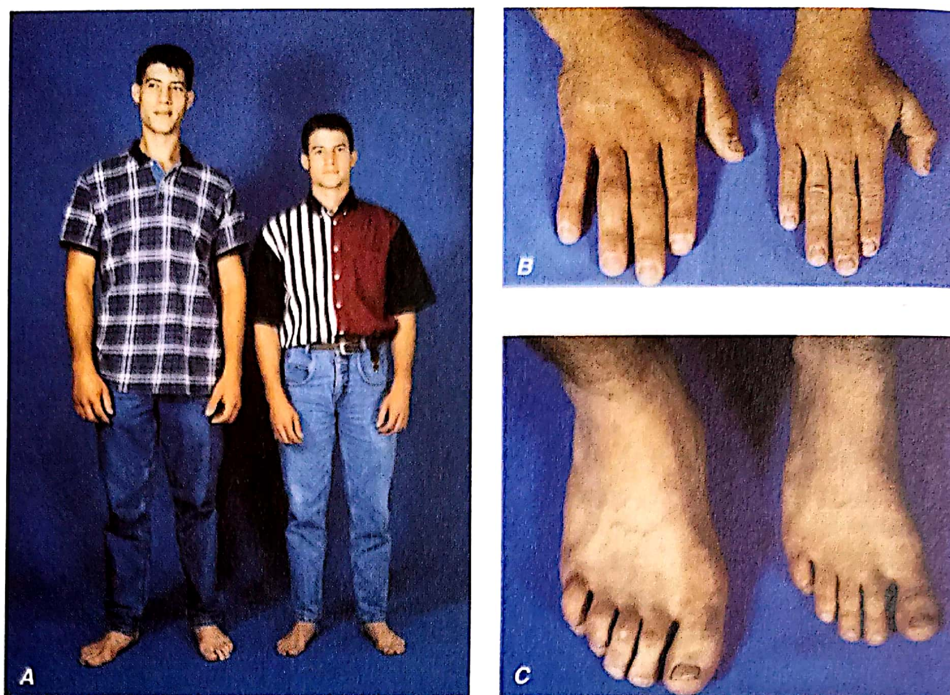


FIGURA 2-8
Manifestări de acromegalie/gigantism. Un bărbat de 22 ani cu gigantism datorat secreției excesive de GH este prezentat la stânga fratelui său geamăn. Sunt evidente talia mai înaltă și prognatismul **(A)** și mâinile **(B)** și picioarele **(C)** mari ale geamănului afectat. Diferența dintre ei a început să fie evidentă clinic în jurul vârstei de 13 ani. *(Reprodus din R. Gagel, I.E. McCutcheon: N Engl J Med 324:524, 1999, cu permisiune.)*

generalizată, cu cardiomegalie, macroglosie și creșterea dimensiunilor tiroidei.

Excesul de GH are impactul cel mai mare asupra sistemului cardiovascular. La aproximativ 30% dintre pacienți apar boala cardiacă ischemică, cardiomiopatie și aritmii, hipertrofie vntriculară stângă, disfuncție diastolică și hipertensiune arterială. La peste 60% dintre pacienți apar obstrucția căilor aeriene superioare cu apnee în somn, datorată și obstrucției laringelui, prin hipertrofia țesuturilor moi, și tulburărilor centrale de somn. Diabetul zaharat apare la 25% dintre pacienții cu acromegalie și majoritatea prezintă intoleranță la glucoză (deoarece GH antagonizează acțiunile insulinei). Acromegalia se însoțește de creșterea riscului de polipi colonici și a ratei mortalității prin cancer de colon; aproape o treime din pacienți sunt diagnosticați cu polipi colonici. Rata mortalității globale crește de aproximativ trei ori, în principal datorită afecțiunilor cardiovasculare, cerebrovasculare și respiratorii. Dacă nivelul GH nu este controlat, speranța de viață scade în medie cu 10 ani față de populația generală.

Investigații de laborator

La pacienții cu acromegalie apare creșterea nivelului seric al IGF-I, față de normalul corespunzător vârstei și sexului. Prin urmare, nivelul de IGF-I reprezintă o metodă de screening eficientă atunci când manifestările clinice ridică suspiciunea de acromegalie. Din cauza naturii pulsatile a secreției de GH, o singură dozare a GH nu este suficientă pentru confirmarea sau infirmarea diagnosticului de acromegalie și nu se corelează cu severitatea bolii. Diagnosticul de acromegalie este confirmat prin absența scăderii nivelului GH la < 4 μg/L la 1-2 ore de la administrarea unei doze orale de glucoză (75 g). Dacă se folosesc noile tipuri de teste ultrasensibile, nivelul minim atins la persoanele normale este și mai scăzut (< 0,05 μg/L). La aproximativ 20% dintre pacienți apare o creștere paradoxală a nivelului GH după administrarea glucozei. Trebuie dozată și PRL, deoarece nivelul acesteia este crescut la aproximativ 25% dintre pacienții cu acromegalie. Funcția tiroidiană, a gonadotropinelor și a hormonilor sexuali poate fi scăzută din cauza efectului de masă al tumorii. Ar trebui să se dozeze și prolactina, deoarece nivelul este crescut la aproximativ 25% dintre pacienții cu acromegalie. Funcția tiroidei, gonadotropinele și hormonii sexuali pot fi scăzute din cauza efectului compresiv al tumorii. Deoarece majoritatea pacienților vor suferi o intervenție chirurgicală cu substituția hormonilor glucocorticoizi, la pacienții asimptomatici este mai bine ca testele pentru evaluarea rezervei de ACTH să fie efectuate după operație.

TRATAMENT Acromegalia

Scopurile tratamentului sunt: controlul hipersecreției de GH și IGF-I, stoparea creșterii tumorale, ameliorarea afecțiunilor asociate, restabilirea ratei mortalității la nivelul normal și păstrarea funcției hipofizei.

La majoritatea pacienților, prima opțiune de tratament o reprezintă rezecția chirurgicală a adenomului secretant de GH (**Fig. 2-9**). Analogii de somatostatină sunt folosiți ca tratament adjuvant preoperator pentru reducerea dimensiunilor macroadenoamelor mari, invazive, ameliorarea rapidă a simptomelor supărătoare și reducerea hipersecreției de GH, la pacienții tarați, cu comorbidități, la pacienții care refuză intervenția chirurgicală sau când operația nu reușește, pentru obținerea

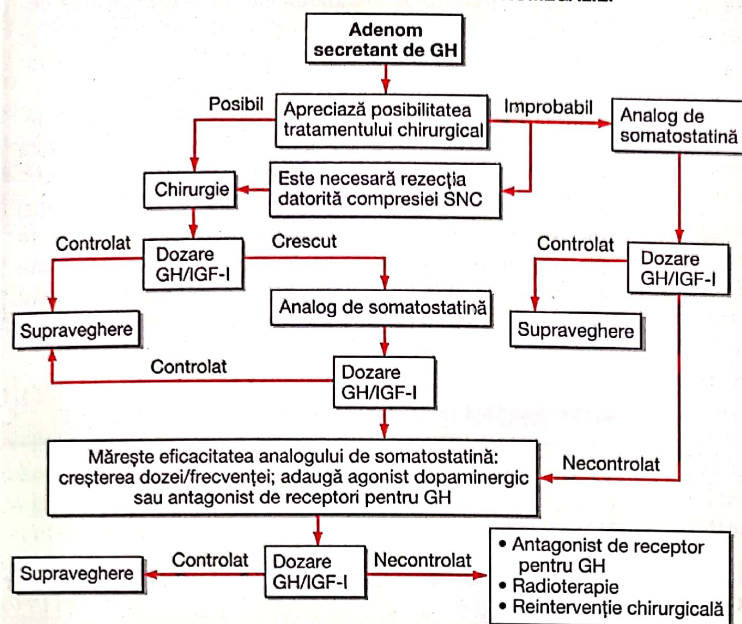


FIGURA 2-9
Abordarea pacientului cu acromegalie. GH, hormon de creștere; SNC, sistem nervos central; IGF, factor de creștere insulin-like. (*Adaptat după S. Melmed și colab.: J Clin Endocrinol Metab 94:1509-1517, 2009; © The Endocrine Society.*)

controlului biochimic. La pacienții care nu tolerează sau care nu răspund la tratamentul medical adjuvant pot fi necesare radioterapia sau reintervenția chirurgicală. Principalele dezavantaje ale radioterapiei sunt rata mare a insuficienței hipofizare tardive și durata lungă până la normalizarea nivelului hormonal (5-15 ani). Radioterapia este relativ ineficientă în obținerea normalizării nivelului IGF-I. Rezecția stereotactică a adenoamelor secretante de GH prin gamma-knife este o tehnică promițătoare, dar nu se cunosc încă rezultatele pe termen lung și reacțiile adverse nu au fost stabilite cu exactitate. Până la obținerea efectului maxim al radioterapiei se pot administra analogi de somatostatină. De asemenea, ar trebui tratate agresiv efectele sistemice ale acromegaliei, precum bolile cardiovasculare, diabetul zaharat și artrita. Pentru corectarea mandibulei poate fi indicată chirurgia maxilofacială.

CHIRURGIA Rezecția transsfenoidală efectuată de un chirurg cu experiență reprezintă prima opțiune de tratament atât pentru microadenoame (rată de vindecare aproximativ 70%), cât și pentru macroadenoame (vindecare în < 50% cazuri). Mărirea de volum a țesuturilor moi se remite rapid după rezecția tumorii. Nivelul GH revine la normal într-o oră, iar nivelul IGF-I în 3-4 zile. În cazul a aproximativ 30% dintre pacienți poate apărea recurența acromegaliei la câțiva ani după o operație aparent reușită; la 15% dintre pacienți apare insuficiența hipofizară.

ANALOGII DE SOMATOSTATINĂ Analogii de somatostatină își exercită efectul terapeutic prin intermediul receptorilor SSTR2 și SSTR5, ambii exprimați în mod invariabil de tumorile secretante de GH. Octreotidul acetat este un analog sintetic al somatostatinei, compus din 8 aminoacizi. Spre deosebire de somatostatina naturală, analogul este destul de rezistent la degradarea plasmatică. Are un timp de înjumătățire de 2 ore și este de 40 ori mai puternic decât somatostatina nativă în suprimarea secreției de GH. Octreotidul se administrează subcutanat, începând cu 50 µg de trei ori pe zi; doza poate fi crescută treptat până la 1 500 µg/zi. Mai puțin de 10% dintre pacienți nu răspund la tratament. Octreotidul reduce nivelul GH calculat pe 24 ore, iar nivelul IGF-I ajunge la normal la aproximativ 75% dintre pacienții tratați.

Formele retard de somatostatină, cu durată lungă de acțiune, octreotid și lanreotid, reprezintă tratamentul medicamentos de elecție pentru pacienții cu acromegalie. *Sandostatin-LAR* reprezintă o formă de octreotid cu eliberare prelungită și durată lungă de acțiune, care este încorporat în microsfere ce asigură o concentrație corespunzătoare a medicamentului pentru câteva săptămâni după injectarea intramusculară. După administrarea a 30 mg intramuscular, supresia secreției de GH poate dura până la 6 săptămâni; administrarea o dată pe lună, pe termen lung, permite supresia secreției de GH și IGF-I și reduce de asemenea dimensiunile tumorii la aproximativ 50% dintre pacienți. *Lanreotid* autogel, o formă de somatostatină retard, cu eliberare prelungită, reprezintă un octapeptid ciclic analog de somatostatină, care suprimă secreția de GH și IGF-I timp de 10-14 zile după administrarea a 60 mg subcutanat. Administrarea o dată pe lună pe termen lung permite controlul hipersecreției de GH la două treimi dintre pacienții tratați și crește complianța datorită intervalului mare dintre administrări. Ameliorarea rapidă a cefaleei și a creșterii țesuturilor moi apare la 75% dintre pacienți, în câteva zile până la câteva

săptămâni de la inițierea tratamentului cu analogi de somatostatină. Majoritatea pacienților raportează ameliorarea simptomelor de tipul cefaleei, transpirațiilor, apneei obstructive și insuficienței cardiace.

Reacții adverse Analogii de somatostatină sunt bine tolerați de majoritatea pacienților. Reacțiile adverse sunt de scurtă durată și majoritatea acestora sunt legate de inhibarea de către medicament a motilității și a secreției gastrointestinale. La o treime dintre pacienți apar greața, disconfortul abdominal, malabsorbția lipidelor, diareea și flatulența, dar aceste simptome se remit de obicei în 2 săptămâni. Octreotidul inhibă contracția postprandială a colecistului și întârzie evacuarea acestuia; la 30% dintre pacienți pot apărea pentru o lungă perioadă la ecografie sludge biliar sau calculi de colesterol asimptomatici. Alte efecte secundare sunt toleranța ușor alterată la glucoză, din cauza supresiei tranzitorii a secreției de insulină, bradicardia asimptomatică, hipotiroxinemia și disconfortul la locul de injectare.

ANTAGONIȘTII RECEPTORILOR PENTRU GH
Pegvisomant antagonizează acțiunea GH endogen prin blocarea periferică a legării GH de receptorul său. Prin urmare, nivelul IGF-I scade, ceea ce reduce efectele nocive ale excesului de GH endogen. Pegvisomant se administrează zilnic, subcutanat (10-20 mg), și determină normalizarea nivelului IGF-I la > 90% dintre pacienți. Nivelul de GH rămâne crescut, totuși, deoarece medicamentul nu are acțiune antitumorală. Printre reacțiile adverse se numără creșterea reversibilă a transaminazelor, lipodistofia și durerea la locul de injectare. Dimensiunile tumorii ar trebui monitorizate prin RMN.

La pacienții cu rezistență la tratament s-a folosit cu succes terapia combinată, cu injecții lunare de octreotid-LAR și pegvisomant o dată sau de două ori pe săptămână.

AGONIȘTII DOPAMINERGICI La unii pacienți, bromocriptina și cabergolina pot inhiba modest secreția de GH, mai ales în cazurile cu secreție concomitentă de PRL. De obicei, este nevoie de doze mari de bromocriptină (≥ 20 mg/zi) pentru a se obține o scădere ușoară a GH. Și cabergolina poate inhiba ușor secreția de GH, atunci când este administrată în doze relativ mari, de 0,5 mg/zi. Tratamentul combinat cu octreotid și cabergolină permite obținerea unui control biochimic superior folosirii fiecăruia dintre medicamente, în mod izolat.

RADIOTERAPIA Radioterapia clasică sau tehnicile stereotactice cu energie înaltă sunt folosite ca tratament adjuvant în acromegalie. Unul dintre avantajele radioterapiei este faptul că nu depinde de complianța pe termen lung a pacientului. Dimensiunile tumorii se reduc și nivelul de GH scade cu timpul. Totuși, în cazul a 50% dintre pacienți este nevoie de cel puțin 8 ani pentru ca nivelul GH să ajungă < 5 μg/L; acest nivel de supresie este atins la aproximativ 90% dintre pacienți după 18 luni, dar reprezintă un control suboptimal al nivelului GH. Pacienții pot necesita între timp tratament medicamentos pentru câțiva ani, înainte de instalarea efectului maxim al radioterapiei. La majoritatea pacienților sunt afectate atât hipotalamusul, cât și hipofiza, cu apariția deficitului de gonadotropine, ACTH și / sau TSH în 10 ani de la iradiere.

În concluzie, tratamentul de elecție pentru microadenoamele secretante de GH este chirurgia (Fig. 2-9). Rata mare de hipersecreție de GH după rezecția macroadenoamelor face necesar tratamentul medicamentos inițial sau adjuvant în cazul acestor tumori mari. Pacienții care nu pot primi tratament cu un singur medicament sau care nu răspund la acesta pot beneficia de tratament combinat sau li se poate recomanda radioterapia.

HORMONUL ADRENOCORTICOTROP

(Vezi și cap. 5)

SINTEZA

Celulele corticotrope, care secretă ACTH, constituie aproximativ 20% din totalul celulelor hipofizare. ACTH (39 de aminoacizi) derivă din proteina precursoare POMC (226 de aminoacizi) din care se formează și alte peptide, cum ar fi β-lipotropina, β-endorfina, met-encefalina, hormonul melanocito-stimulator (α-MSH) și proteina de lob intermediar asemănătoare corticotropinei (CLIP). Expresia genei pentru POMC este puternic inhibată de glucocorticoizi și stimulată de CRH, hormonul antidiuretic (ADH) și citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-6, precum și de factorul inhibitor al leucemiei.

CRH este o peptidă hipotalamică de 41 de aminoacizi, sintetizată în nucleul paraventricular, precum și în centrii nervoși superiori, și este pricipalul stimulator al sintezei și al eliberării ACTH. Receptorul pentru CRH este un RCPG exprimat la nivelul celulelor corticotrope care determină transcrierea genei POMC.

SECREȚIA

Secreția de ACTH este pulsatilă și prezintă un ritm circadian caracteristic, cu un maxim la 6 A.M. și un minim pe la miezul nopții. Secreția suprarenaliană de corticosteroizi, care este stimulată de ACTH, prezintă o variație paralelă pe parcursul a 24 de ore. Variația circadiană a ACTH-ului este determinată de creșterea amplitudinii pulsurilor secretorii, mai degrabă decât a frecvenței acestora. Suprapus peste acest ritm endogen, secreția de ACTH este stimulată de ADH, stresul fizic, efortul fizic, bolile acute și hipoglicemia indusă de insulină.

Pierderea efectului de feedback negativ exercitat de cortizol, cum se întâmplă în insuficiența suprarenaliană primară, determină un nivel foarte ridicat de ACTH. Efectul inhibitor al glucocorticoizilor asupra axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliane (HHS) este o consecință a inhibării secreției hipotalamice a CRH, dar și a reducerii expresiei hipofizare a genei POMC și a eliberării de ACTH.

Inflamația acută sau sepsisul duc la activarea axei HHS prin acțiunea combinată a citokinelor proinflamatorii, a toxinelor bacteriene și a semnalelor nervoase. Cascada citokinelor

care stimulează secreția de ACTH [factorul de necroză tumorală (TNF); IL-1, -2 și -6; și factorul inhibitor al leucemiei)] activează secreția hipotalamică de CRH și ADH, expresia genei pentru POMC în hipofiză și rețelele paracrine de citokine de la nivelul hipofizei. Rezultă o creștere a nivelului cortizolului, care limitează răspunsul inflamator și protejează gazda. În același timp, citokinele determină rezistența receptorilor centrali pentru glucocorticoizi, împiedicând supresia axei HHS de către glucocorticoizi. Astfel, reacția neuroendocrină la stres este rezultatul integrării semnalelor de la nivelul hipotalamusului, intrahipofizare și ale hormonilor și citokinelor periferice.

ROL

Principala funcție a axei HHS este de a menține homeostazia metabolică și de a media reacția neuroendocrină la stres. ACTH stimulează secreția corticosteroizilor prin menținerea proliferării și a funcționării celulelor corticosuprarenale. Receptorul pentru ACTH, denumit *receptorul pentru melanocortină 2*, este un RCPG care induce sinteza corticosteroizilor prin stimularea unei cascade de enzime steroidogenice (Cap. 5).

DEFICITUL DE ACTH

Manifestări clinice și diagnostic

Insuficiența corticosuprarenaliană secundară apare din cauza deficitului secreției hipofizare de ACTH. Se manifestă prin oboseală, astenie, anorexie, greață, vărsături și, ocazional, hipoglicemie. Spre deosebire de insuficiența corticosuprarenaliană primară, hipocorticismul din insuficiența hipofizară nu este însoțit de obicei de modificări pigmentare sau deficit de mineralocorticoizi.

Deficitul de ACTH este produs adesea de întreruperea tratamentului cu corticosteroizi, atunci când acesta a determinat inhibarea axei HHS. Deficitul izolat de ACTH poate apărea după rezecția chirurgicală a unui adenom hipofizar secretant de ACTH, care inhibă axa HHS; acest fenomen indică reușita operației. Efectele compresive ale altor adenoame hipofizare sau tumori selare pot duce la deficit de ACTH, dar însoțit de obicei și de alte deficite de hormoni hipofizari. Deficitul parțial de ACTH poate deveni evident cu ocazia unei afecțiuni acute medicale sau chirurgicale, când apare hipocorticismul clinic manifest din cauza rezervei scăzute de ACTH. Rareori, mutațiile *TPIT* sau *POMC* determină deficit primar de ACTH.

Diagnostic de laborator

Un nivel scăzut al cortizolului asociat cu ACTH în mod discordant scăzut sugerează scăderea rezervei de ACTH. Nivelul bazal scăzut al cortizolului se asociază cu o secreție redusă de cortizol ca răspuns la stimularea cu ACTH sau după hipoglicemia indusă de insulină, testul cu metiraponă sau CRH. Pentru o descriere a testelor de stimulare folosite în cazul ACTH, vezi „Teste de stimulare a axei hipofizo-suprarenaliene", în Cap. 5.

TRATAMENT **Deficitul de ACTH**

Tratamentul de substituție cu glucocorticoizi corectează majoritatea manifestărilor deficitului de ACTH. Doza totală de hidrocortizon administrată nu ar trebui să depășească 30 mg/zi, în două sau trei prize. Prednisonul (5 mg dimineața; 2,5 mg seara) are o durată mai lungă de acțiune și mai puține efecte mineralocorticoide decât hidrocortizonul. Unii experți recomandă doze de întreținere mai mici pentru evitarea apariției sindromului Cushing iatrogen. Dozele ar trebui crescute de câteva ori în timpul bolilor acute sau al perioadelor de stres.

SINDROMUL CUSHING (ADENOM SECRETANT DE ACTH)

(Vezi și Cap. 5)

Etiologie și epidemiologie

Adenoamele hipofizare cu originea în celulele corticotrope sunt responsabile pentru 70% dintre cazurile de sindrom Cushing endogen. Totuși, ar trebui subliniat faptul că hipercorticismul iatrogen reprezintă cauza cea mai frecventă de manifestări de tip cushingoid. Celelalte cazuri sunt determinate de tumori cu secreție ectopică de ACTH, adenoame suprarenaliene secretante de cortizol, carcinoame suprarenaliene și hiperplazia glandelor suprarenale; foarte rar se pot întâlni tumori cu secreție ectopică de CRH.

Adenoamele secretante de ACTH reprezintă cam 10-15% dintre tumorile hipofizare. Deoarece manifestările clinice ale sindromului Cushing duc la un diagnostic precoce, majoritatea tumorilor secretante de ACTH sunt microadenoame de dimensiuni relativ mici. Există totuși și macroadenoame, iar unele dintre tumorile secretante de ACTH sunt clinic asimptomatice. Boala Cushing este de 5-10 ori mai frecventă la femei decât la bărbați. Aceste adenoame hipofizare prezintă o secreție autonomă de ACTH care duce la hipercorticism. Tumorile sunt totuși parțial sensibile la administrarea de doze mari de glucocorticoizi, ceea ce permite diferențierea între cauzele hipofizare și nonhipofizare de sindrom Cushing prin diverse teste dinamice.

Manifestări clinice și diagnostic

Diagnosticul sindromului Cushing prezintă două mari dificultăți: (1) diferențierea pacienților cu o hipersecreție patologică de cortizol de cei care prezintă o secreție fiziologică sau alte tulburări ale producției de cortizol; și (2) stabilirea etiologiei excesului de cortizol.

Printre manifestările tipice ale excesului cronic de cortizol se numără tegumentele subțiri, fragile, obezitatea de tip abdominal, hipertensiunea arterială, faciesul pletoric, în lună plină, vergeturile roșiatice și apariția cu ușurință a echimozelor, intoleranța la glucoză sau diabetul zaharat, disfuncția gonadală, osteoporoza, slăbiciunea musculaturii proximale, semnele de hiperandrogenism (acnee, hirsutism) și tulburări

psihologice (depresie, manie și psihoze) (**Tabelul 2-12**). Manifestările hematologice cuprind leucocitoză, limfopenie și eozinopenie. Imunosupresia se referă și la hipersensibilitatea de tip întârziat. Manifestările variate ale hipercorticismului fac dificilă alegerea pacienților care necesită investigații suplimentare de laborator.

Există anumite manifestări care cresc probabilitatea unei cauze patologice de hipercorticism – cum ar fi redistribuția abdominală tipică a țesutului adipos, tegumentele subțiri cu vergeturi și echimoze și slăbiciunea musculaturii proximale. În cazul copiilor și a femeilor tinere poate atrage atenția osteoporoza precoce. Bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de deces, dar rata infecțiilor și riscul de suicid sunt de asemenea crescute.

Debutul brusc al manifestărilor hipercorticismului alături de hiperpigmentare cutanată și miopatie severă sugerează o sursă ectopică de ACTH. De asemenea, la acești pacienți hipertensiunea arterială, alcaloza hipopotasemică, intoleranța la glucoză și edemele sunt mai pronunțate. Un nivel al potasemiei < 3,3 mmol/l poate fi întâlnit la aproximativ 70% dintre pacienții cu secreție ectopică de ACTH, dar la < 10% dintre pacienții cu sindrom Cushing de cauză hipofizară.

Investigații de laborator

Diagnosticul de sindrom Cushing se bazează pe evidențierea prin analize de laborator a hipercorticismului endogen. Dozarea cortizolului liber din urina pe 24 de ore reprezintă un test de screening exact și relativ ieftin. O alternativă pentru identificarea pacienților cu hipercorticism este testul de supresie nocturnă cu dexametazonă, care arată absența scăderii cortizolului plasmatic după administrarea a 1 mg de dexametazonă în timpul nopții. Deoarece nivelul minim al cortizolemiei este întâlnit noaptea, un nivel crescut al cortizolemiei la miezul nopții indică sindrom Cushing. Nivelul bazal al ACTH-ului plasmatic permite adesea diferențierea între pacienții cu sindrom Cushing independent de ACTH (glucocorticoizi secretați de suprarenală sau exogeni) de cei cu sindrom Cushing ACTH-dependent (de origine hipofizară sau ectopică). Nivelul mediu al ACTH-ului bazal este de aproximativ 8 ori mai mare la pacienții cu secreție ectopică de ACTH față de cei cu adenoame hipofizare secretante de ACTH. Totuși, suprapunerea importantă a valorilor ACTH-ului din aceste două afecțiuni face imposibilă folosirea ACTH-ului pentru diagnosticul diferențial. Există în schimb teste dinamice, bazate pe sensibilitatea diferită la feedbackul negativ exercitat de glucocorticoizi sau pe stimularea secreției de ACTH ca răspuns la administrarea de CRH sau scăderea nivelului cortizolului, care permit diferențierea între originea ectopică sau hipofizară a excesului de ACTH (**Tabelul 2-13**). Foarte rar, nivelul seric al CRH este crescut, ceea ce indică secreția ectopică de CRH de la nivelul unei tumori și adesea și a ACTH. Pentru mai multe detalii despre testele dinamice folosite în diagnosticul sindromului Cushing, vezi Cap. 5.

Majoritatea tumorilor hipofizare secretante de ACTH au < 5 mm în diametru și aproximativ jumătate nu sunt decelabile printr-un RMN cu sensibilitate înaltă. Prevalența ridicată a microadenoamelor hipofizare descoperite întâmplător reduce capacitatea RMN de a diferenția cu exactitate tumorile hipofizare secretante de ACTH de incidentaloamele nesecretante.

TABELUL 2-12

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE SINDROMULUI CUSHING (INDIFERENT DE VÂRSTĂ)

SEMNE/SIMPTOME	FRECVENȚA, %
Obezitatea sau creșterea în greutate (> 115% greutatea ideală)	80
Tegumente subțiri	80
Facies în lună plină	75
Hipertensiune arterială	75
Vergeturi roșiatice	65
Hirsutism	65
Tulburări ale menstruației (de obicei amenoree)	60
Facies pletoric	60
Toleranță alterată la glucoză	55
Impotență	55
Slăbiciune a musculaturii proximale	50
Obezitate abdominală	50
Acnee	45
Echimoze	45
Tulburări psihice	45
Osteoporoză	40
Edeme ale membrelor inferioare	30
Hiperpigmentare	20
Alcaloză hipopotasemică	15
Diabet zaharat	15

Sursă: adaptat după M. A. Magiokou și colab., în M. E. Wierman (ed.), *Diseases of the Pituitary*, Totowa, NJ, Humana, 1997.

Cateterizarea sinusului pietros inferior

Deoarece RMN cu gadolinium nu este destul de sensibil pentru a identifica adenoamele hipofizare secretante de ACTH de mici dimensiuni (< 2 mm), pentru a face diagnosticul diferențial cu tumori cu secreție ectopică de ACTH, care pot avea manifestări clinice și biochimice similare, poate fi nevoie de dozarea ACTH-ului în probe de sânge recoltate din ambele sinusuri pietroase inferioare, înainte și după administrarea de CRH. Determinarea simultană a concentrației ACTH în fiecare venă pietroasă inferioară și în circulația periferică reprezintă o metodă de a confirma și localiza secreția hipofizară de ACTH. Recoltarea de sânge se face bazal, apoi la 2, 5 și 10 minute după administrarea intravenoasă de CRH bovin (1 μg/kg). Un raport crescut (> 2) al ACTH din vena pietroasă inferioară față de ACTH periferic confirmă sindromul Cushing de origine hipofizară. După administrarea de CRH, un raport dintre concentrația maximă de ACTH din vena pietroasă față de cea periferică ≥ 3 confirmă prezența unei tumori hipofizare secretante de ACTH. Sensibilitatea acestui test este > 95%, rezultatele fals pozitive fiind foarte rare. Pot apărea rezultate fals negative la pacienții cu drenaj venos aberant. Cateterizarea sinusului pietros este o

TABELUL 2-13

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SINDROMULUI CUSHING ACTH-DEPENDENT[a]

	TUMORĂ HIPOFIZARĂ SECRETANTĂ DE ACTH	SECREȚIE ECTOPICĂ DE ACTH
Etiologie	Adenom hipofizar cu originea în celulele corticotrope Adenom plurihormonal	Tumoră carcinoidă pulmonară sau abdominală Cancer pulmonar cu celule mici Timom
Sex	F > B	B > F
Manifestări clinice	Debut insidios	Debut brusc Hiperpigmentare Miopatie severă
Potasemie < 3,3 µg/L	<10%	75%
Cortizol liber în urina pe 24 ore	Crescut	Crescut
Nivelul bazal de ACTH	Crescut discordant	Foarte ridicat
Testul de supresie cu dexametazonă		
1 mg, peste noapte		
Doză mică (0,5 mg la 6 ore)	Cortizol >5 µg/dL	Cortizol >5 µg/dL
Doză mare (2 mg la 6 ore)	Cortizol <5 µg/dL	Cortizol >5 µg/dL
Scăderea cortizolului liber urinar cu > 80%	Microadenoame: 90% Macroadenoame: 50%	10%
Cateterizarea sinusului pietros inferior		
Bazal		
Sinus pietros/periferic	>2	<2
După stimulare cu CRH		
Sinus pietros/periferic	>3	<3

[a] Cauzele de sindrom Cushing independent de ACTH sunt diagnosticate prin nivelul scăzut de ACTH și evidențierea unei tumori suprarenaliene, în contextul unui hipercorticism. Sindromul Cushing iatrogen poate fi exclus prin anamneză.

Abrevieri: ACTH, hormonul adrenocorticotrop; F, femei; B, bărbați; CRH, hormonul eliberator de corticotropină.

manevră dificilă și la aproximativ 0,05% dintre pacienți apar complicații neurovasculare. Procedura nu ar trebui efectuată la pacienții cu hipertensiune arterială sau în prezența unui adenom bine vizualizat pe RMN.

TRATAMENT Sindromul Cushing

Tratamentul de elecție în cazul sindromului Cushing este reprezentat de rezecția transsfenoidală selectivă (**Fig. 2-10**). Rata de remisie în cazul aceste proceduri este de aproximativ 80% pentru microadenoame, dar de < 50% pentru macroadenoame. După o rezecție reușită a tumorii, majoritatea pacienților trec postoperator printr-o perioadă de deficit de ACTH simptomatic, care poate dura până la 12 luni. De obicei este necesară terapia de substituție cu doze mici de corticosteroizi, deoarece pacienții prezintă simptome tipice sevrajului de corticosteroizi, precum și supresia axei HHS. La aproximativ 5% dintre pacienții la care operația a fost inițial reușită probele de laborator evidențiază recădere.

Atunci când intervenția chirurgicală nu reușește inițial este indicată uneori reintervenția, mai ales atunci când sursa hipofizară de ACTH este evidențiată cu certitudine. La pacienții vârstnici, la care problema creșterii sau a fertilității este mai puțin importantă, pot fi necesare hemihipofizectomia sau hipofizectomia totală, dacă adenomul nu se poate evidenția.

În cazul eșecului chirurgiei se poate folosi radioterapia hipofizară, dar aceasta duce la vindecare la doar 15% dintre pacienți. Deoarece radioterapia își face efectul după o perioadă lungă de timp și este doar parțial eficientă la adulți, se folosesc și inhibitori ai steroidogenezei în asociere cu radioterapia, pentru a bloca efectul pe care îl are asupra suprarenalei nivelul crescut de ACTH pentru perioade lungi de timp.

Ketoconazolul, un derivat imidazolic cu rol antifungic, inhibă unele dintre enzimele citocromului P450 și scade nivelul cortizolului la majoritatea pacienților cu boală Cushing, în administrare de două ori pe zi (600-1 200 mg/zi). Printre reacțiile adverse mai frecvente se numără creșterea transaminazelor hepatice, ginecomastia,

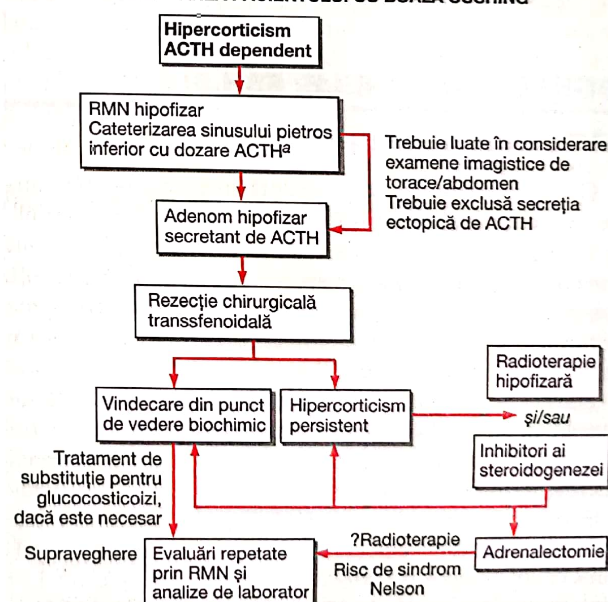


FIGURA 2-10

Abordarea pacientului cu boală Cushing. ACTH, hormon adrenocorticotrop; RMN, rezonanță magnetică nucleară;
[a] De obicei nu este necesar.

impotenţa, tulburări gastrointestinale şi edeme gambiere. *Metirapona* (2-4 g/zi) inhibă 11β-hidroxilaza şi duce la normalizarea cortizolemiei la 75% dintre pacienţi. Reacţiile adverse cuprind greaţa şi vărsăturile, erupţiile cutanate şi exacerbarea acneei sau a hirsutismului. *Mitotanul* (*o,p'* – DDD; 3-6 g/zi, oral, în patru prize) corectează hipersecreţia de cortizol prin inhibarea 11β-hidroxilazei şi a enzimelor de clivaj al catenei laterale a colesterolului şi prin distrugere de celule corticosuprarenaliene. Printre reacţiile adverse ale mitotanului se numără tulburări gastrointestinale, vertij, ginecomastie, dislipidemie, erupţii cutanate şi creşteri ale transaminazelor. Poate duce, de asemenea, la hipoaldosteronism. Alte medicamente folosite sunt: *aminoglutetimida* (250 mg de trei ori pe zi), *trilostanul* (200-1 000 mg/zi), *ciproheptadina* (24 mg/zi) şi *etomidatul* (intravenos, 0,3 mg/kgcorp/oră). Una dintre reacţiile adverse care pot apărea în cazul folosirii inhibitorilor steroidogenezei este deficitul de glucocorticoizi.

Necesitatea suprarenalectomiei bilaterale a scăzut odată cu folosirea inhibitorilor steroidogenezei. Rezecţia ambelor glande suprarenale corectează hipercorticismul, dar poate fi asociată cu o morbiditate semnificativă şi este nevoie de tratament substitutiv permanent pentru glucocorticoizi şi mineralocorticoizi. Adrenalectomia asociată cu persistenţa unui fragment de adenom corticotrop restant predispune la apariţia *sindromului Nelson*, care reprezintă creşterea rapidă în dimesiuni a tumorii hipofizare şi hiperpigmentare cutanată din cauza nivelului crescut de ACTH. Pentru a preveni apariţia sindromului Nelson după adrenalectomie se poate folosi radioterapia.

GONADOTROPINELE: FSH ŞI LH

SINTEZĂ ŞI SECREŢIE

Celulele gonadotrope reprezintă aproximativ 10% dintre celulele adenohipofizei şi produc două gonadotropine – LH şi FSH. Asemenea TSH şi hCG, LH şi FSH sunt hormoni glicoproteici alcătuiţi din două subunităţi, α şi β. Subunitatea α este aceeaşi la toţi aceşti hormoni glicoproteici; specificitatea le este conferită de subunităţile β, care sunt exprimate de gene diferite.

Sinteza şi secreţia gonadotropinelor sunt supuse unui control dinamic. Acest lucru este valabil mai ales la femei, la care nivelul hormonilor sexuali gonadali prezintă fluctuaţii rapide şi variază pe parcursul ciclului menstrual. Hipotalamusul secretă GnRH, o peptidă alcătuită din 10 aminoacizi care reglează sinteza şi secreţia LH şi FSH. GnRH este secretat sub formă de pulsuri discrete la 60-120 de minute, care determină la rândul lor pulsaţii ale LH şi FSH (Fig. 2-3). Modalitatea pulsatilă de eliberare a GnRH este esenţială pentru eficacitatea lui; pulsurile menţin receptivitatea celulelor gonadotrope, în timp ce expunerea la un nivel constant duce la desensibilizarea lor. Pe acest fenomen se bazează folosirea agoniştilor de GnRH cu durată lungă de acţiune la copiii cu pubertate precoce şi la bărbaţii cu cancer de prostată, precum şi în unele protocoale de inducere a ovulaţiei pentru scăderea nivelului gonadotropinelor endogene (Cap. 10). Estrogenii contribuie la reglarea secreţiei de gonadotropine prin acţiunea asupra hipotalamusului şi a hipofizei. Expunerea cronică la estrogeni are un efect inhibitor, în timp ce nivelul în creştere al estrogenilor care apare preovulator are un efect de feedback pozitiv, ducând la creşterea frecvenţei şi a amplitudinii pulsurilor de gonadotropine. Progesteronul scade frecvenţa pulsurilor de gonadotropine, dar creşte sensibilitatea celulelor gonadotrope la GnRH. La bărbaţi există de asemenea un feedback negativ exercitat de testosteron asupra hipotalamusului şi al hipofizei, mediat în parte de conversia lui la estrogeni.

Deşi GnRH reprezintă principala metodă de reglare a secreţiei de LH şi FSH, sinteza de FSH este controlată, de asemenea, în mod independent, de peptidele gonadale activină şi inhibină, care aparţin familiei TGF-β (factorul de creştere şi transformare). Inhibina reduce selectiv secreţia de FSH, în timp ce activina stimulează sinteza de FSH (Cap. 10).

ROL

Hormonii gonadotropi interacţionează cu respectivii RCPG, exprimaţi la nivelul ovarelor şi al testiculelor, şi determină dezvoltarea şi maturizarea celulelor germinale şi biosinteza hormonilor steroidieni. La femei, FSH controlează dezvoltarea foliculilor ovarieni şi stimulează producţia ovariană de estrogeni. LH mediază ovulaţia şi menţinerea corpului galben. La bărbaţi, LH induce sinteza şi secreţia de testosteron în celulele Leydig, iar FSH stimulează dezvoltarea tubilor seminiferi şi reglează spermatogeneza.

DEFICITUL DE GONADOTROPINE

La adulţi, hipogonadismul este cea mai frecventă formă de debut a hipopituitarismului, chiar şi atunci când se asociază deficitul altor hormoni. Reflectă adesea existenţa unei leziuni hipotalamice sau hipofizare care afectează producerea de GnRH sau transportul lui prin tija pituitară. După cum a fost prezentat mai sus, hipogonadismul hipogonadotropic este frecvent consecinţa unei hiperprolactinemii.

Există mai multe boli transmise genetic sau dobândite care sunt asociate cu *hipogonadismul hipogonadotropic izolat* (HHI) (Cap. 8). Printre afecţiunile hipotalamice însoţite de deficit de GnRH se numără două boli cu transmitere genetică X-linkată, sindromul Kallmann (vezi mai sus) şi mutaţiile genei *DAX1*, precum şi mutaţiile dominante ale genei *FGFR1*. Mutaţiile receptorului pentru GnRH, GPR54 şi ale genelor pentru subunităţile β ale LH şi FSH reprezintă alte cauze de deficit selectiv de gonadotropine. Formele dobândite de deficit de GnRH care determină hipogonadism apar în asociere cu anorexia nervoasă, stres, malnutriţie şi efortul fizic extrem de intens, dar pot fi de asemenea idiopatice. Hipogonadismul hipogonadotropic întâlnit în aceste afecţiuni este reversibil odată cu înlăturarea stimulilor stresanţi sau a normalizării statusului nutriţional.

Manifestări clinice și diagnostic

La femeile aflate în perioada fertilă, hipogonadismul hipogonadotropic se manifestă prin scăderea funcției ovariene, ceea ce determină oligomenoree sau amenoree, infertilitate, reducerea secrețiilor vaginale, scăderea libidoului și atrofia sânilor. La bărbații adulți cu hipogonadism apar insuficiența testiculară secundară însoțită de scăderea libidoului și a potenței, infertilitate, scăderea masei musculare cu slăbiciune musculară, scăderea ratei de creștere a bărbii și a pilozității corporale, testicule moi și riduri fine, caracteristice, la nivelul feței. Osteoporoza apare și la bărbații și la femeile cu hipogonadism netratat.

Investigații de laborator

Hipogonadismul central se asociază cu un nivel al gonadotropinelor serice care este scăzut sau în mod inadecvat normal, în condițiile unor concentrații scăzute ale hormonilor sexuali (testosteronul la bărbați, estradiolul la femei). Deoarece secreția de gonadotropine este pulsatilă, pentru o măsurătoare corectă pot fi necesare mai multe dozări sau combinarea mai multor probe de sânge înainte de dozare. La bărbați apar anomalii ale spermogramei.

Administrarea intravenoasă de GnRH (100 μg) stimulează celulele gonadotrope să secrete LH (care atinge nivelul maxim în 30 de minute) și FSH (care atinge un nivel de platou în următoarele 60 de minute). Răspunsul normal depinde de etapa ciclului menstrual, vârsta și sexul pacientului. În general, nivelul LH crește de trei ori în timp ce FSH variază mai puțin. În cazul unui deficit de gonadotropine, creșterea corespunzătoare a nivelului gonadotropinelor la stimularea cu GnRH indică o funcționare normală a celulelor gonadotrope și indică o anomalie la nivel hipotalamic. În cazul absenței oricărui răspuns, în schimb, nu se poate face un diagnostic diferențial exact între cauzele hipofizare sau hipotalamice de hipogonadism. Din această cauză, testul cu GnRH aduce foarte puține informații suplimentare față de cele furnizate de evaluarea uzuală a axei hipotalamo-hipofizo-gonadotrope, cu excepția cazurilor de deficit izolat de GnRH (de exemplu, sindromul Kallmann).

La pacienții diagnosticați cu hipogonadism central se recomandă de obicei examinarea prin RMN a regiunii selare și evaluarea celorlalte funcții hipofizare.

TRATAMENT **Deficitul de gonadotropine**

La bărbați este necesară terapia de substituție cu testosteron pentru a se obține și menține creșterea și dezvoltarea normală a organelor genitale externe, caracteristicile sexuale secundare, comportamentul sexual de tip masculin și efectele anabolice ale androgenilor, cum ar fi menținerea forței musculare și a masei osoase. Testosteronul poate fi administrat prin injecție intramusculară la 1-4 săptămâni sau folosind patch-uri cutanate care trebuie schimbate zilnic (Cap. 8). Sunt disponibile și geluri cu testosteron. Pentru refacerea fertilității se folosesc injecții cu gonadotropine [hCG sau gonadotropină menopauzală umană (hMG)] pentru o perioadă de 12-18 luni. Terapia pulsatilă cu GnRH (25-150 ng/kg la 2 ore), administrată subcutanat printr-un injectomat, reprezintă de asemenea un tratament eficient al hipogonadismului hipotalamic atunci când se dorește recăpătarea fertilității.

La femeile în premenopauză terapia de substituție ciclică cu estrogeni și progesteron menține caracteristicile sexuale secundare și integritatea mucoasei tractului genitourinar și previne osteoporoza prematură (Cap. 10). Pentru inducerea ovulației se folosește terapia cu gonadotropine. Creșterea și maturarea foliculară sunt induse prin hMG sau FSH recombinant; în continuare se administrează injecții cu hCG pentru inducerea ovulației. Ca și la bărbați, pentru tratamentul deficitului de gonadotropine de cauză hipotalamică se poate folosi terapia pulsatilă cu GnRH.

ADENOAMELE HIPOFIZARE NESECRETANTE ȘI SECRETANTE DE GONADOTROPINE

Etiologie și epidemiologie

Termenul de adenoame hipofizare nesecretante se referă la adenoamele care secretă hormoni hipofizari în cantitate mică sau deloc, precum și la tumorile care produc prea puțini hormoni pentru a determina manifestări clinice. Sunt cel mai des întâlnite adenoame hipofizare și de obicei la diagnosticare sunt macroadenoame, deoarece nu există manifestări clinice până în momentul apariției efectelor compresive. Folosind tehnici de imunohistochimie se poate arăta că majoritatea adenoamelor nesecretante au originea în celulele gonadotrope. Aceste tumori secretă de obicei cantități foarte mici de gonadotropine intacte (de obicei FSH), precum și subunități α, LH β și FSH β izolate. Secreția tumorală poate duce la creșterea nivelului de subunități α și FSH β, și, rareori, LH β. Unele adenoame exprimă subunități α, fără FSH sau LH. Administrarea de TRH duce adeseori la o creștere atipică a nivelului de gonadotropine sau subunități secretate de tumoră.

Manifestări clinice și diagnostic

Tumorile nesecretante se manifestă de obicei prin compresie la nivelul chiasmei optice și alte simptome determinate de expansiunea locală sau pot reprezenta o descoperire accidentală cu ocazia unui RMN efectuat din alte motive (incidentaloame). Rareori, la femeile cu tumori voluminoase care produc FSH și LH, apar tulburări ale ciclului menstrual sau sindrom de hiperstimulare ovariană. Mai frecvent, compresia de către adenom a tijei pituitare sau a țesutului hipofizar înconjurător duce la scăderea nivelului de LH și la apariția hipogonadismului. Nivelul PRL este de obicei ușor crescut, tot din cauza comprimării tijei. Este important să se facă distincția între această situație și cazul prolactinoamelor adevărate, deoarece majoritatea tumorilor nesecretante răspund slab la tratamentul cu agoniști dopaminergici.

Investigații de laborator

În cazul tumorilor nesecretante, scopul investigațiilor de laborator este de a clasifica tipul tumorii, de a identifica

markerii hormonali de activitate secretorie și de a identifica un eventual hipopituitarism. Nivelul subunităților α este crescut la 10-15% dintre pacienții cu tumori nesecretante. La femei, concentrațiile bazale ale FSH-ului în perioada peri- sau postmenopauzală sunt dificil de diferențiat de creșterea FSH cauzată de secreția tumorală. La femeile înainte de menopauză nivelul FSH prezintă variații ciclice, ceea ce împiedică de asemenea diferențierea clară de creșterea FSH datorată secreției tumorale. La bărbați, tumorile secretante de gonadotropine pot fi diagnosticate prin nivelul ușor crescut al gonadotropinelor (FSH > LH) asociat cu prezența unei tumori hipofizare. Nivelul de testosteron este de obicei scăzut, în ciuda nivelului normal sau crescut al LH, probabil din cauza scăderii activității biologice a LH sau a pierderii pulsatilității normale a LH. Deoarece aceste rezultate la testele hormonale apar și în insuficiența gonadală primară, și, până la un punct, datorită înaintării în vârstă (Cap. 8), găsirea unui nivel ridicat al gonadotropinelor, izolat, nu permite stabilirea diagnosticului de tumoră secretantă de gonadotropine. La majoritatea pacienților cu adenoame de origine gonadotropă, administrarea de TRH stimulează secreția subunității LH β; acest răspuns nu apare la persoanele sănătoase. Totuși, testul cu GnRH nu este util pentru stabilirea diagnosticului. În cazul tumorilor nesecretante sau secretante de gonadotropine, diagnosticul se bazează pe analiza imunohistochimică a țesutului tumoral rezecat, întrucât efectele compresive ale tumorii impun de obicei rezecția chirurgicală.

Deși acromegalia sau sindromul Cushing au de obicei manifestări tipice, adenoamele cu originea somatotropă sau corticotropă pot fi excluse printr-o valoare normală a IGF-I și imunocolorare a țesutului tumoral rezecat. Dacă nivelul PRL este < 100 μg/L la un pacient cu tumoră hipofizară, ar trebui luat în considerare un adenom nesecretant care detemină compresia tijei pituitare.

TRATAMENT **Adenoamele nesecretante sau secretante de gonadotropine**

Adenoamele nesecretante mici, care nu provoacă tulburări de vedere, pot fi doar urmărite prin RMN regulate sau teste de câmp vizual, fără vreo intervenție imediată. Totuși, în cazul macroadenoamelor chirurgia transsfenoidală reduce masa tumorală și elimină efectele compresive (**Fig. 2-11**). Deși de obicei nu este posibil să se elimine chirurgical tot țesutul tumoral, la 70% dintre pacienții cu tulburări preoperatorii de câmp vizual apare ameliorarea vederii. De obicei, hipopituitarismul preexistent, cauzat de efectul compresiv al tumorii, se ameliorează sau dispare complet. La 6 luni postoperator ar trebui să se realizeze un RMN, repetat ulterior anual, pentru a se detecta creșterea în dimensiuni a tumorii. După o rezecție tumorală reușită, în cazul a aproximativ 15% dintre tumorile nesecretante apar recurențe în următorii 5-6 ani. Atunci când după intervenția chirurgicală transsfenoidală rămâne o masă tumorală importantă, pentru prevenirea recurenței poate fi indicată radioterapia. Dacă postoperator nu se evidențiază tumoră reziduală, radioterapia poate fi amânată.

Tumorile nesecretante răspund slab la tratamentul cu agoniști dopaminergici, la < 10% dintre pacienți apărând o reducere modestă a volumului tumoral. Antagonistul selectiv de GnRH, Nal-Glu GnRH, inhibă secreția de FSH, dar nu influențează în niciun fel dimensiunile tumorii.

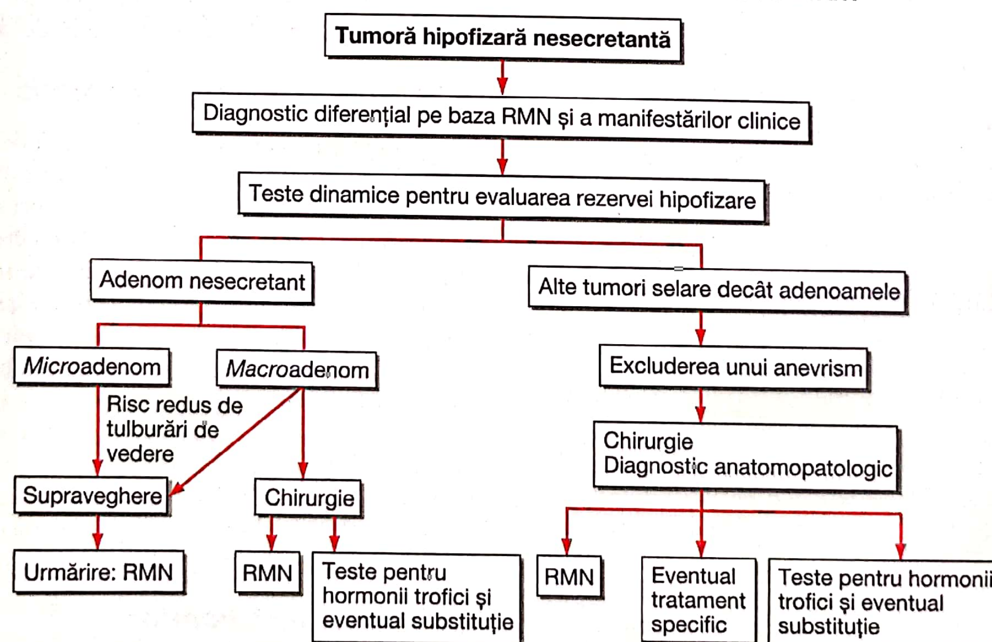


FIGURA 2-11
Abordarea unui pacient cu adenom hipofizar nesecretant.

HORMONUL TIREOTROP

SINTEZĂ ȘI SECREȚIE

Celulele tireotrope, care secretă TSH, constituie 5% din totalul celulelor adenohipofizei. TSH are o structură asemănătoare cu LH și FSH. Are aceeași subunitate α ca acești hormoni, dar conține o subunitate specifică TSH β. TRH este un tripeptid hipotalamic (piroglutamil-histidil-prolinamidă) care acționează prin intermediul unui RCPG, stimulând sinteza și secreția TSH; stimulează de asemenea secreția PRL din celulele lactotrope. Secreția de TSH este stimulată de TRH, în timp ce hormonii tiroidieni, dopamina, somatostatina și glucocorticoizii inhibă secreția de TSH prin contracararea efectului stimulator al TRH.

Atunci când dispare efectul de feedback negativ exercitat de hormonii tiroidieni, sunt induse creșterea celulelor tireotrope și secreția de TSH. Astfel, afectarea tiroidei (inclusiv tiroidectomia chirurgicală), hipotiroidismul indus de radioterapie, tiroidita cronică sau expunerea prelungită la agenți gușogeni determină creșterea nivelului TSH. Hipotiroidismul netratat, de lungă durată, poate duce la hiperplazia celulelor tireotrope și la mărirea de volum a hipofizei, decelabile prin RMN.

ROL

Secreția TSH este pulsatilă, deși variațiile nivelului seric sunt mult mai mici comparativ cu alți hormoni hipofizari, din cauza amplitudinii relativ scăzute a pulsurilor secretorii și a timpului de înjumătățire relativ lung al TSH. Prin urmare, o singură dozare a TSH este suficientă pentru determinarea nivelului plasmatic. TSH se leagă de un RCPG de la nivelul celulelor foliculare tiroidiene și stimulează sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni (Cap. 4).

DEFICITUL DE TSH

Manifestările hipotiroidiei cauzate de deficitul de TSH sunt similare cu cele ale hipotiroidiei primare, dar sunt de regulă mai puțin severe. Hipotiroidia hipofizară se caracterizează printr-un nivel bazal al TSH scăzut, asociat cu un nivel scăzut al hormonilor tiroidieni liberi. În schimb, pacienții cu hipotiroidism de origine hipotalamică (determinat probabil de un deficit al secreției de TRH) pot avea nivelul TSH normal sau chiar ușor crescut. TSH produs în aceste condiții pare a avea o activitate biologică scăzută, din cauza unor defecte de glicozilare.

TRH-ul injectat intravenos (200 µg) determină în 30 de minute creștere de două până la trei ori a nivelului TSH (și al PRL). Deși testul la TRH poate fi folosit pentru aprecierea rezervei de TSH, de obicei anomaliile axei tiroidiene sunt identificate folosind nivelul bazal al T4 liber („free T4") și TSH, iar acesta este rareori indicat.

Terapia de substituție tiroidiană ar trebui inițiată doar după ce nivelul hormonilor corticosuprarenalieni este corespunzător. Ajustarea dozelor se face în funcție de nivelul hormonilor tiroidieni și de parametrii clinici, mai degrabă decât de nivelul TSH.

ADENOAME SECRETANTE DE TSH

Macroadenoamele secretante de TSH sunt rare, dar atunci când apar sunt adesea voluminoase și invazive local. Pacienții prezintă de obicei gușă și hipertiroidism din cauza hipersecreției de TSH. Diagnosticul se bazează pe prezența unui nivel seric crescut al T4 liber, un nivel de TSH crescut sau în mod inadecvat normal și evidențierea prin RMN a unui adenom hipofizar.

Este important să fie excluse celelalte cauze de hipersecreție de TSH, cum ar fi rezistența la hormonii tiroidieni, o boală genetică autozomal dominantă produsă de mutații ale receptorului tiroidian β (Cap. 4). Prezența unei tumori hipofizare și a unui nivel crescut al subunității α indică o tumoră secretantă de TSH. Sindroamele de hipertiroxinemie disalbuminemică, determinate de mutații ale proteinelor serice transportoare ale hormonilor tiroidieni, se manifestă de asemenea printr-un nivel seric crescut al hormonilor tiroidieni, dar cu un nivel al TSH normal mai degrabă decât scăzut. În plus, nivelul hormonilor liberi este normal în aceste afecțiuni, majoritatea fiind transmise genetic.

TRATAMENT Adenoamele secretante de TSH

Prima opțiune terapeutică este rezecția chirurgicală parțială sau totală a tumorii, de obicei prin abord transsfenoidal. De cele mai multe ori nu se reușește o rezecție totală, deoarece majoritatea acestor adenoame sunt mari și invazive local. La aproximativ două treimi dintre pacienți nivelul sangvin al hormonilor tiroidieni ajunge la normal după operație. Pentru scăderea nivelului hormonilor tiroidieni se pot folosi rezecția tiroidiană sau antitiroidiene de sinteză (metimazol sau propiltiouracil). Tratamentul cu analogi de somatostatină reușește să corecteze hipersecreția de TSH și subunității α, reduce masa tumorii la 50% dintre pacienți și ameliorează tulburările de câmp vizual la 75% dintre pacienți; la majoritatea pacienților se obține eutiroidismul. Deoarece analogii de somatostatină supresează secreția de TSH, hipotiroidismul biochimic necesită adeseori tratament de substituție hormonală concomitent, care poate, de asemenea, să controleze creșterea tumorală.

DIABETUL INSIPID

Pentru diagnosticul și tratamentul diabetului insipid, vezi capitolul 34.

CAPITOLUL 3

AFECȚIUNILE NEUROHIPOFIZEI

Gary L. Robertson

Neurohipofiza sau hipofiza posterioară, este formată din axonii care iau naștere din neuronii magnocelulari din nucleii supraoptici și paraventriculari ai hipotalamusului. Neurohipofiza secretă doi hormoni: (1) vasopresina, cunoscută și sub numele de hormon antidiuretic (ADH) ; și (2) oxitocina. ADH acționează la nivelul tubilor renali, ducând la scăderea pierderii de apă, prin concentrarea urinei. Oxitocina stimulează postpartum eliberarea laptelui ca răspuns la supt. Deficitul de ADH duce la apariția diabetului insipid (DI), caracterizat prin producerea unei cantități mari de urină diluată. Secreția excesivă sau inadecvată de ADH predispune la hiponatremie, dacă aportul hidric nu este redus paralel cu diureza.

HORMONUL ANTIDIURETIC

SINTEZĂ ȘI SECREȚIE

ADH este un nonapeptid alcătuit dintr-un inel disulfidic format din șase aminoacizi și o catenă tripeptidică (**Fig. 3-1**). Sinteza ADH are la bază un precursor polipeptidic care cuprinde ADH, neurofizina și copeptina, toate codate de o singură genă de pe cromozomul 20. După procesare și împăturire, precursorul este împachetat în vezicule neurosecretorii care sunt transportate de-a lungul axonului, este procesat în continuare până la obținerea ADH și stocat până în momentul când hormonul și celelalte componente sunt eliberate prin exocitoză în fluxul sangvin.

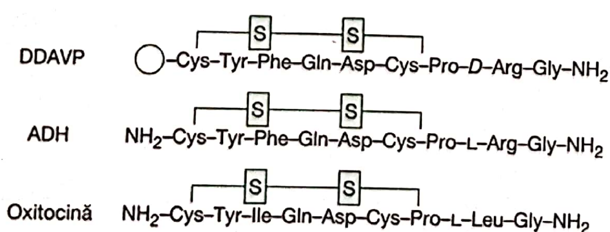


FIGURA 3-1
Structura primară a hormonului antidiuretic (ADH), a oxitocinei și a desmopresinei.

Secreția de ADH este reglată în primul rând de presiunea osmotică „efectivă“ a lichidelor corporale. Acest control este exercitat prin intermediul unor celule hipotalamice specializate, numite *osmoreceptori*, care sunt extrem de sensibile la variații mici ale concentrației plasmatice a sodiului și ale altor câtorva substanțe, dar care nu reacționează la alte substanțe, cum ar fi ureea sau glucoza. Se pare că osmoreceptorii cuprind atât elemente inhibitorii, cât și stimulatorii, care acționează împreună pentru a forma un sistem de control al eliberării ADH bazat pe existența unei valori prag. Sub acest prag, eliberarea ADH scade până la un nivel care permite apariția unei diureze apoase maximale. Peste această valoare, nivelul plasmatic al ADH crește brusc, direct proporțional cu osmolaritatea plasmatică, atingând rapid o concentrație suficientă pentru obținerea unui efect antidiuretic maxim. Valorile absolute ale osmolarității plasmatice și ale natremiei la care nivelul ADH corespunde unui efect minim și maxim variază considerabil în funcție de individ, se pare că datorită unor influențe genetice asupra valorii prag și a sensiblității sistemului. Totuși, în medie, valoarea pragului pentru eliberarea de ADH corespunde unei osmolarități plasmatice sau concentrații serice a sodiului de 280 mosm/L sau 135 meq/L, respectiv; un nivel cu doar 2-4% mai ridicat determină o antidiureză maximă.

Deși la adultul sănătos valoarea prag a sistemului osmoreglator este relativ constantă, aceasta poate scădea din cauza sarcinii, a ciclului menstrual, a estrogenilor și a reducerii acute și relativ importante a tensiunii arteriale sau a volemiei. Efectele variațiilor acute ale volemiei sau ale tensiunii arteriale sunt mediate în cea mai mare parte de aferențele neuronale cu originea în baroreceptorii transmurali de la nivelul inimii și al vaselor mari, care ajung prin intermediul nervului vag și glosofaringian în trunchiul cerebral, de unde fibrele postsinaptice merg ascendent până la hipotalamus. Aceste căi mențin un tonus inhibitor care scade atunci când volumul sangvin sau tensiunea arterială se reduc cu > 10-20%. Acest sistem de baroreglare are probabil o importanță redusă în controlul secreției de ADH,

deoarece modificările hemodinamice necesare pentru intrarea lui în funcțiune nu apar de regulă în timpul activităților normale. Totuși, sistemul baroreglator joacă fără îndoială un rol important în secreția de ADH la pacienții cu tulburări acute importante ale statusului hemodinamic.

Secreția de ADH mai poate fi stimulată și de senzația de greață, hipoglicemia acută, deficitul de glucocorticoizi, fumat și, posibil, de creșterea nivelului angiotensinei. Stimulii emetici sunt extrem de puternici, întrucât determină de obicei creșterea imediată a concentrației plasmatice a ADH de 50 până la de 100 ori, chiar și atunci când senzația de greață este trecătoare și nu este însoțită de vărsături sau alte simptome. Acești stimuli par să acționeze prin intermediul centrului vomei de la nivel bulbar și pot fi blocați complet prin tratamentul cu antiemetice de tipul flufenazinei. Nu există dovezi că durerea sau alți stimuli nocivi ar avea vreun efect asupra ADH, cu excepția cazurilor când determină apariția unei reacții vasovagale cu greață și hipotensiune.

ROL

Cel mai important rol fiziologic al ADH, dacă nu singurul, este de scădere a diurezei prin stimularea concentrării urinei. Acest efect antidiuretic este exercitat prin creșterea permeabilității hidroosmotice a celulelor din membrana tubilor contorți distali și a tubilor colectori medulari ai rinichilor (Fig. 3-2). În absența ADH, aceste celule sunt impermeabile pentru apă și reabsorb foarte puțin, chiar deloc, din volumul relativ mare de ultrafiltrat care vine din partea proximală a nefronului. Acest lucru duce la excreția unui volum foarte mare (până la 0,2 mL/kg/min) de urină diluată la maxim (densitate și osmolaritate aproximativ 1 000 și 50 mosm/L, respectiv), situație cunoscută sub numele de *diureză apoasă*. În prezența ADH, aceste celule devin permeabile selectiv pentru apă, care poate să difuzeze înapoi, conform gradientului osmotic creat de hipertonicitatea medularei renale. Prin urmare, lichidul diluat care străbate duce la excreția unui volum mult mai mic de urină concentrată. Acest efect antidiuretic se exercită prin intermediul receptorilor V_2, cuplați cu proteine G, care determină creșterea nivelului AMP ciclic intracelular, ducând astfel la translocarea canalelor pentru apă (acvaporina 2 - AQP2) în membrana celulară apicală. Rezultă o creștere a permeabilității care permite un influx de apă, care difuzează din celulă prin canalele pentru apă din membrana bazo-laterală, AQP3 și AQP4. Fluxul transcelular net este determinat de numărul de canale AQP2 din membrana apicală și de gradientul osmotic dintre lichidul din tubuli și medulara renală. Joncțiunile intercelulare strânse de la nivelul suprafeței laterale a celulelor împiedică trecerea necontrolată a apei.

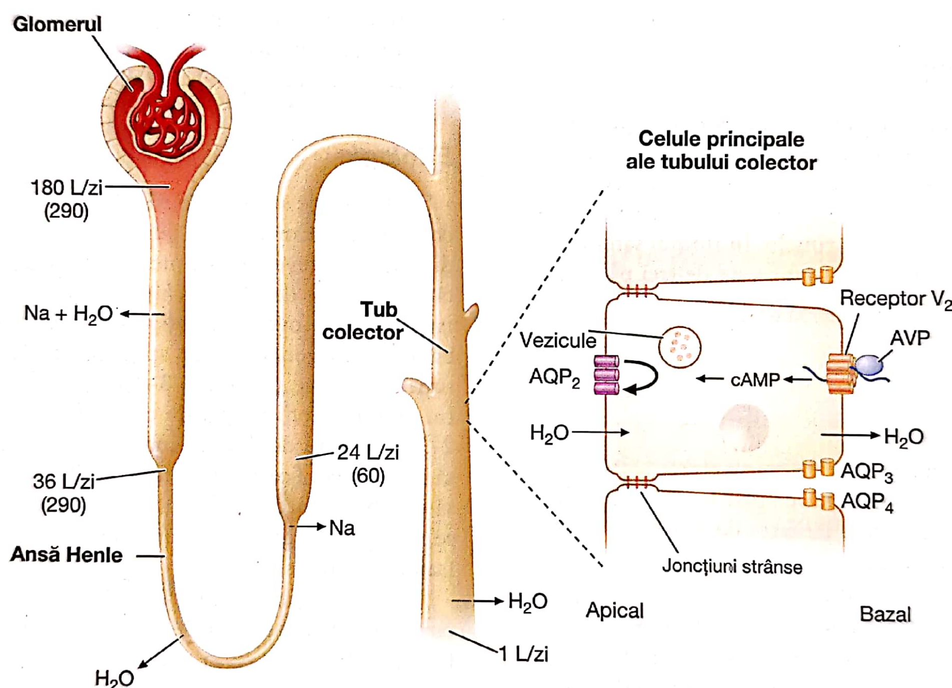


FIGURA 3-2
Efectul antidiuretic al hormonului antidiuretic (ADH) în reglarea volumului urinar. La un adult cu o greutate de 70 kg, rinichiul filtrează aproximativ 180 de litri de plasmă pe zi. Din acestea, aproximativ 144 L (80%) sunt absorbiți izoosmotic în tubul contort proximal și alți 8 L (4-5%) sunt reabsorbiți fără substanțele dizolvate în partea descendentă a ansei Henle. Restul este diluat până la o osmolaritate de aproximativ 60 mmol/kg prin reabsorbția selectivă a sodiului și a clorului în partea ascendentă a ansei Henle. În absența ADH, urina care iese din ansă trece aproape nemodificată prin tubul contort distal și tubii colectori, ceea ce duce la o diureză apoasă maximală. În prezența ADH, apa liberă este reabsorbită osmotic în celulele principale ale tubilor colectori, ceea ce

tubulii este concentrat și rata de producere a urinei scade. Magnitudinea acestui efect este direct proporțională cu concentrația serică a ADH și, la nivelul maxim, se ajunge la scăderea fluxului urinar până la 0,35 mL/min și la creșterea osmolarității urinei până la 1 200 mosm/L. Acțiunea ADH este mediată de legarea de receptorii V_2 de pe suprafața bazală a celulelor, care aparțin familiei receptorilor cuplați cu proteine G, urmată de activarea adenilat-ciclazei și de inserarea în membrana celulară apicală a unor canale pentru apă compuse dintr-o proteină numită *acvaporina 2* (AQP2). Receptorii V2 și acvaporina 2 sunt codate de gene de pe cromozomul Xq28 și, respectiv, 12q13.

La concentrații mari, ADH determină de asemenea contracția mușchiului neted din vasele sangvine și tractul gastrointestinal, stimulează glicogenoliza hepatică și potențează eliberarea hormonului adrenocorticotropic (ACTH) mediată de CRH. Aceste efecte sunt mediate de receptorii V_{1a} sau V_{1b}, care sunt receptori cuplați cu fosfolipaza C. Nu se cunoaște încă dacă aceștia joacă vreun rol în fiziologia sau fiziopatologia umană.

METABOLIZARE

ADH se distribuie rapid într-un volum aproximativ egal cu cel al lichidului extracelular. Este metabolizat ireversibil, timpul de înjumătățire fiind de 10-30 de minute. Clearance-ul ADH se realizează în cea mai mare parte prin metabolizarea în ficat și rinichi. În timpul sarcinii, clearance-ul metabolic al ADH-ului crește de trei până la patru ori din cauza producerii de către placentă a unei peptidaze N-terminale.

SETEA

Deoarece ADH nu poate reduce pierderea de apă sub un anumit nivel, determinat de cantitatea de substanțe eliminate prin urină și de evaporarea de la nivelul pielii și al plămânilor, este obligatorie existența unui mecanism care să asigure un aport hidric adecvat, pentru a se evita deshidratarea. Această funcție vitală este îndeplinită de mecanismul setei. Ca și ADH, setea este controlată în principal printr-un osmostat localizat în hipotalamusul anteromedial și care poate detecta variații foarte mici ale concentrației serice a sodiului și a altor câteva substanțe. Osmostatul setei pare a fi „setat" cu 5% mai sus decât osmostatul pentru ADH. Acest lucru face ca setea, polidipsia și diluția lichidelor corporale să nu apară până când osmolaritatea plasmatică și natremia nu depășesc capacitatea de apărarea a mecanismului antidiuretic.

OXITOCINA

Oxitocina este de asemenea un nonapeptid și diferă față de ADH doar în pozițiile 3 și 8 (Fig. 3-1). Totuși, are un efect antidiuretic relativ redus și pare a acționa în principal asupra ductelor mamare pentru a facilita eliberarea laptelui în timpul alăptării. Oxitocina ajută, de asemenea, la inițierea sau facilitarea travaliului prin stimularea contracțiilor miometrului, dar nu s-a elucidat încă dacă această acțiune este fiziologică sau necesară pentru o naștere normală.

DEFICITUL DE SECREȚIE SAU ACȚIUNE AL ADH-ULUI

DIABETUL INSIPID

Manifestări clinice

Scăderea secreției sau a acțiunii ADH se manifestă de obicei prin diabet insipid (DI), un sindrom caracterizat prin producerea unui volum anormal de mare de urină diluată. Diureza pe 24 de ore este > 50 ml/kgcorp și osmolaritatea este < 300 mosm/L. Poliuria duce la apariția urinărilor frecvente, a enurezisului și/sau nicturiei, care pot interfera cu somnul și provoca somnolență diurnă și oboseală. Se însoțește de asemenea de sete, cu creșterea corespunzătoare a aportului hidric (polidipsie). Semnele clinice de deshidratare apar rareori, cu excepția cazurilor când aportul hidric este afectat.

Etiologie

Deficitul de secreție de ADH poate fi primar sau secundar. Forma primară este cauzată de obicei de agenezia sau distrugerea ireversibilă a neurohipofizei și este cunoscută sub numele de *DI neurohipofizar, DI hipofizar sau DI central*. Poate fi provocată de diverse afecțiuni congenitale, dobândite sau genetice, dar aproape jumătate dintre cazuri sunt idiopatice (**Tabelul 3-1**). Formele induse chirurgical de DI hipofizar apar de obicei în 24 de ore și dispar în 2-3 săptămâni de diureză inadecvată, după care pot sau nu să recidiveze. Forma genetică de DI central este transmisă de obicei autozomal dominant și este produsă de diverse mutații în regiunea codantă a genei ADH-neurofizina II (sau gena *AVP-NPII*).

Toate mutațiile modifică unul sau mai mulți aminoacizi, cunoscuți a fi esențiali pentru împăturirea corectă a prohormonului, și alterează astfel procesarea și trecerea prin reticulul endoplasmic. Deficitul de ADH și DI apar la câteva luni până la câțiva ani după naștere, progresând de la DI parțial la DI sever și permanent. Par a fi produse de acumularea de precursori mutanți împăturiți greșit, urmată de degenerarea selectivă a neuronilor magnocelulari secretanți de ADH, probabil din cauza acumulării precursorului incorect împăturit. Au fost, de asemenea, descrise o formă autozomal recesivă, produsă de o mutație inactivantă în regiunea genei care codifică ADH, o formă X-linkată recesivă din cauza unei gene neidentificate de pe Xq28 și o formă autozomal recesivă produsă de mutațiile genei *WFS 1*, responsabilă de apariția sindromului Wolfram (diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică și surditate neurosenzorială; cunoscut și sub acronimul DIDMOAD). Deficitul primar de ADH plasmatic poate fi produs și de creșterea ratei de metabolizare din cauza unei aminopeptidaze N-terminale produse de

TABELUL 3-1

ETIOLOGIA DIABETULUI INSIPID

Diabet insipid central

- Dobândit
  - Traumatisme craniene (închise și penetrante), inclusiv intervenții chirurgicale pe hipofiză
  - Tumori
    - Primare
      - Craniofaringiom
      - Adenom hipofizar (supraselar)
      - Disgerminom
      - Meningiom
    - Metastatice (plămâni, sân)
    - Hematologice (limfom, leucemie)
  - Granuloame
    - Neurosarcoidoză
    - Histiocitoză
    - Xantoma disseminatum
  - Infecții
    - Menigita cronică
    - Encefalita virală
    - Toxoplasmoza
  - Boli inflamatorii
    - Infundibuloneurohipofizită limfocitară
    - Granulomatoză cu poliangeită (Wegener)
    - Lupus eritematos sistemic
    - Sclerodermie
  - Substanțe toxice
    - Tetrodoxina
    - Veninul de șarpe
  - Afecțiuni vasculare
    - Sindromul Sheehan
    - Anevrism (de arteră carotidă internă)
    - Bypass aorto-coronarian
    - Encefalopatie hipoxică
  - Sarcină (vasopresinaze)
  - Idiopatic
  - Malformații congenitale
    - Displazia septo-optică
    - Defecte craniofaciale mediane
    - Holoprozencefalia
    - Hipogenezia, ectopia hipofizară
- Genetic
  - Autozomal dominante (gena ADH-neurofizinei)
  - Autozomal recesive (gena ADH-neurofizinei)
  - Autozomal recesive-Wolfram (4p – gena WFS 1)
  - X-linkat recesiv (Xq28)
  - Deleția cromozomului 7q

Diabet insipid nefrogen

- Dobândit
  - Medicamente
    - Litiu
    - Demeclociclină
    - Metoxifluran
    - Amfotericină B
    - Aminoglicozide
    - Cisplatin
    - Rifampicină
    - Foscarnet
  - Tulburări metabolice
    - Hipercalcemie, hipercalciurie
    - Hipopotasemie
  - Obstrucție (ureter sau uretră)
  - Afecțiuni vasculare
    - Siclemie și tratament
    - Ischemie (necroză tubulară acută)
  - Granuloame
    - Sarcoidoză
  - Neoplasme
    - Sarcom
  - Boli infiltrative
    - Amiloidoză
  - Sarcina
  - Idiopatic
- Genetic
  - X-linkat recesiv (*gena receptorului 2 ADH*)
  - Autozomal recesiv (*gena acvaporinei 2*)
  - Autozomal dominant (*gena acvaporinei 2*)

Polidipsia primară

- Dobândită
  - Psihogenică
    - Schizofrenie
    - Afecțiuni obsesiv-compulsive
  - Dipsogenică (sete anormală)
    - Granuloame
      - Neurosarcoidoză
    - Infecțioase
      - Meningită tuberculoasă
    - Traumatisme craniene (închise și penetrante)
    - Demielinizare
      - Scleroză multiplă
    - Medicamente
      - Litiu
      - Carbamazepină
    - Idiopatică
  - Iatrogenă

placentă. Acest fenomen se numește *DI gestațional*, deoarece semnele și simptomele apar în cursul sarcinii și se remit de obicei la câteva săptămâni după naștere.

Cazurile de deficit secundar de ADH apar prin inhibarea secreției produse de aportul excesiv de lichide. Acestea sunt denumite *polidipsie primară* și pot fi împărțite în trei subcategorii. Una dintre ele, numită *DI dipsogenic*, se caracterizează printr-o sete excesivă, din cauza scăderii valorii prag a mecanismului osmoreglator. Acest fenomen apare adesea în contextul unei boli cerebrale multifocale, cum ar fi neurosarcoidoza, meningita tuberculoasă sau scleroza multiplă, dar este adesea idiopatică. Al doilea subtip, numit *polidipsie psihogenă*, nu se însoțește de senzația de sete, iar polidipsia pare a fi o manifestare a psihozei. Al treilea subtip, denumit

polidipsie iatrogenă, este determinat de recomandările de a crește aportul hidric pentru presupusele beneficii pentru sănătate.

Deficitul primar al acțiunii antidiuretice a ADH duce la apariția *DI nefrogen* (Tabelul 3-1). Acesta poate fi genetic, dobândit sau secundar expunerii la anumite medicamente. Forma genetică este transmisă de obicei X-linkat și este produsă de mutații în regiunea codantă a genei receptorului V2. Formele autozomal recesive sau dominante sunt produse de mutații ale genei care codifică acvaporinele ce reprezintă canalele pentru apă de la nivelul nefronului distal.

Deficitul secundar al răspunsului antidiuretic la ADH este determinat de poliuria în sine. Este provocat de dispariția gradientului de concentrație din medulara renală, prin diluție, și/sau de tulburările de funcționare ale acvaporinelor. Acest tip de deficit dispare de obicei la 24-48 de ore după corectarea poliuriei, dar complică adesea testele folosite în mod curent pentru diagnosticul diferențial.

Fiziopatologie

Atunci când secreția de ADH scade sub 80-85% din normal, rinichii nu mai concentrează urina și rata de excreție crește până la un nivel simptomatic. Dacă deficitul este primar (adică pacientul prezintă DI central, gestațional sau nefrogen), poliuria duce la scăderea ușoară a apei corporale (1-2%) și la creșterea corespunzătoare a osmolarității plasmatice și a natremiei, ceea ce declanșează senzația de sete, ducând la creșterea compensatorie a aportului hidric. Prin urmare, *nu apar semne de deshidratare sau modificări ale analizelor de laborator, cu excepția cazurilor când pacientul are de asemenea un defect al mecanismului setei sau nu se poate hidrata din alte motive.*

Severitatea deficitului de ADH variază considerabil printre pacienții cu DI central, gestațional sau nefrogen. La unii, deficitul de secreție sau acțiune al ADH este atât de sever, încât nici măcar un stimul intens, cum ar fi greața sau deshidratarea severă nu duc la creșterea nivelului plasmatic de ADH încât să apară concentrarea urinei. La alți pacienți totuși deficitul de secreție de ADH este incomplet și un stimul ușor, cum ar fi sistarea aportului hidric pentru câteva ore, fumatul sau o reacție vasovagală, determină o creștere a nivelului plasmatic al ADH suficientă pentru a ridica osmolaritatea urinei la 800 mosmol/L. Osmolaritatea urinară maximă care poate fi atinsă la acești pacienți este de regulă mai mică decât normalul, în mare parte deoarece poliuria cronică a dus la scăderea capacității de concentrare maximală a urinei.

În cazul polidipsiei primare, patogeneza polidipsiei și a poliuriei este inversă față de cea din DI central, nefrogen sau gestațional. Astfel, ingestia excesivă de lichide duce la creșterea ușoară a apei corporale, ceea ce reduce osmolaritatea plasmei, secreția ADH și concentrația urinei. Aceasta din urmă duce la o creștere compensatorie a excreției urinare a apei libere, care variază direct proporțional cu aportul. Deci hiponatremia sau hiperhidratarea manifestă clinic este rară, cu excepția cazurilor când diureza apoasă compensatorie este alterată din cauza unui medicament sau a unei boli care stimulează secreția de ADH sau mimează ADH-ul endogen.

În forma dipsogenă a polidipsiei primare, aportul hidric excesiv se datorează faptului că pragul osmotic pentru sete pare a fi deplasat spre stânga, adesea mult sub pragul pentru eliberarea de ADH. La acești indivizi, la sistarea aportului hidric sau atunci când sunt supuși unui alt stimul acut, osmotic sau nonosmotic, creșterea nivelului plasmatic al ADH este invariabil normală, dar creșterea consecutivă a concentrației urinare este mai mică decât cea normală, deoarece capacitatea rinichilor de a concentra urina este redusă din cauza poliuriei cronice. Prin urmare răspunsul lor antidiuretic la acești stimuli poate fi imposibil de diferențiat de cel al pacienților cu DI parțial, fie el central, nefrogen sau gestațional. Pacienții cu polidipsie psihogenă sau iatrogenă reacționează în mod similar la restricția hidrică, dar nu se plâng de senzația de sete și oferă de obicei o altă explicație pentru aportul lor hidric crescut.

Diagnostic diferențial

La apariția simptomelor de tipul polakiuriei, al enurezisului, al nicturiei și/sau al setei persistente ar trebui să se colecteze urina pe 24 de ore în contextul unui aport hidric liber. Dacă volumul depășește 50 mL/kgc pe zi (3 500 mL la un bărbat de 70 kg) și osmolaritatea < 300 mosm/L, vorbim de poliurie și ar trebui efectuate investigații suplimentare pentru identificarea tipului de DI.

Pentru diagnosticul diferențial între diferitele tipuri de DI, anamneza singură ar putea fi suficientă dacă aduce informații revelatoare, de exemplu o intervenție chirurgicală pe hipofiză în antecedente. De obicei, acest tip de indicație lipsește sau este ambiguu, și de aceea pot fi necesare alte abordări. Cu excepția rarelor cazuri de pacienți evident deshidratați în condiții bazale și cu un aport hidric nestânjenit, această evaluare ar trebui să înceapă cu un *test de restricție hidrică*, care poate fi efectuat și în ambulator dacă sunt disponibile facilitățile necesare și personal calificat. Pentru a diminua disconfortul pacientului, a evita deshidratarea excesivă și a obține maximum de informații, testul ar trebui început dimineața, cu monitorizarea atentă a balanței hidrice prin măsurarea la fiecare oră a greutății, a osmolarității plasmatice și/sau a natremiei și a volumului și osmolarității urinei. Dacă restricția hidrică nu duce la concentrarea urinei (osmolaritate > 300 mosm/L, densitate > 1 010) înainte ca greutatea corporală să scadă cu 5% sau ca osmolaritatea plasmatică sau natremia să depășească limita superioară a normalului, pacientul are DI sever, central sau nefrogen. Diferențierea între aceste afecțiuni se poate face de obicei prin administrarea de desmopresină (DDAVP, 0,03 μg/kgc s.c. sau i.v.) și repetarea măsurării osmolarității urinare după 1-2 ore. O creștere cu > 50% indică DI central sever, în timp ce un răspuns mai mic sau absent sugerează DI nefrogen.

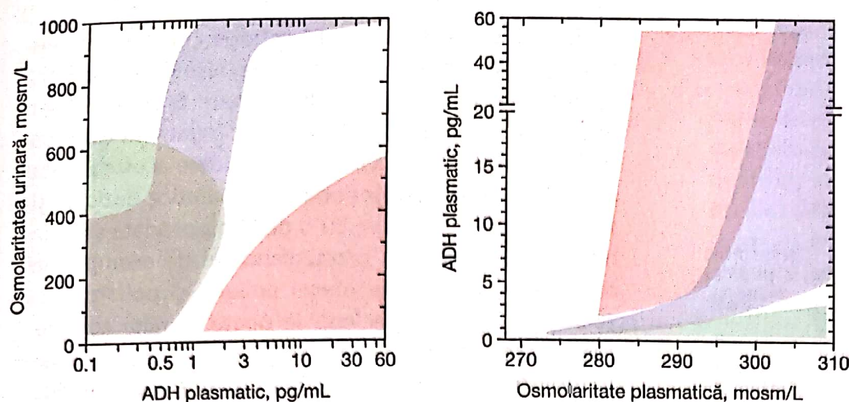


FIGURA 3-3
Relația dintre concentrația plasmatică de ADH și osmolaritatea urinară (stânga) și osmolaritatea plasmatică (dreapta) înainte și în timpul testului de restricție hidrică sau al administrării de soluție salină hipertonă, la pacienți sănătoși (zonele albastre) sau cu polidipsie primară (zonele albastre), diabet insipid central (zonele verzi) sau diabet insipid nefrogen (zonele roz).

Dacă restricția hidrică duce la creșterea concentrației urinare, defectele severe ale secreției de ADH sunt excluse, iar diagnosticul diferențial este mai dificil, deoarece pacientul poate avea fie DI parțial, central sau nefrogen, fie o formă de polidipsie primară. În acest caz, variația osmolarității urinare după administrarea de desmopresină nu face diferența între afecțiunile posibile, deoarece reacțiile sunt variabile și se suprapun în cele trei tipuri de DI. Cea mai bună metodă de diagnostic diferențial este măsurarea ADH plasmatic sau urinar înainte și după testul de restricție hidrică și analizarea rezultatelor în corelație cu osmolaritatea plasmatică sau urinară (**Fig. 3-3**). Această metodă permite invariabil diferențierea între DI nefrogen parțial și DI central parțial sau polidipsia primară. Ajută de asemenea la diferențierea între DI central parțial și polidipsia primară, dacă se dozează hormonul atunci când osmolaritatea plasmatică sau natremia sunt clar peste limita superioară a normalului. Atunci când există capacitatea de concentrare a urinei, gradul de deshidratare hipertonă necesar poate fi dificil de obținut doar prin restricție hidrică.

Prin urmare, este necesar de obicei să se administreze soluție salină hipertonă (3%), cu o viteză de 0,1 mL/kgc/min, până ce osmolaritatea plasmatică/natremia măsurate la fiecare 20-30 de minute depășesc, ating sau depășesc ușor limita superioară a normalului. În acest moment, măsurarea nivelului plasmatic al ADH-ului trebuie repetată și rezultatul raportat la nivelul osmolarității/natremiei plasmatice.

Pentru diagnosticul diferențial al DI poate fi de asemenea util un examen RMN al hipofizei și al hipotalamusului. La majoritatea adulților și a copiilor sănătoși, hipofiza prezintă hipersemnal în secțiunile sagitale în T1. Acest „punct luminos" apare aproape întotdeauna la pacienții cu polidipsie primară, dar este invariabil absent sau anormal de mic la pacienții cu DI central. Este de asemenea anormal de mic sau absent la pacienții cu DI nefrogen, probabil din cauza secreției crescute și a ratei de metabolizare accelerate a ADH. Astfel, un punct luminos normal exclude practic DI central, este un argument împotriva DI nefrogen și sugerează foarte puternic polidipsia primară. Totuși, absența punctului luminos este mai puțin utilă, deoarece acesta lipsește nu numai la pacienții cu DI central sau nefrogen, dar și la unele persoane normale și la pacienții cu sindrom de șa turcească goală, care nu prezintă DI sau deficit de ADH.

O altă metodă de diagnostic diferențial între cele trei tipuri principale de DI este monitorizarea atentă a efectelor terapiei antidiuretice asupra balanței hidrice.

TRATAMENT Diabetul insipid

Semnele și simptomele DI necomplicat pot fi eliminate în totalitate prin tratamentul cu desmopresină (DDAVP), un analog sintetic al ADH (Fig. 3-1). Acesta acționează selectiv asupra receptorilor V_2 și duce la creșterea concentrației urinei și la reducerea volumului urinar, proporțional cu doza (**Fig. 3-4**). Este, de asemenea, mai rezistent la degradare decât ADH și are o durată de acțiune de trei-patru ori mai lungă. Desmopresina (DDAVP) poate fi administrată prin injectare i.v. sau s.c., inhalare nazală sau tablete orale. Dozele necesare pentru controlul complet al DI variază mult, în funcție de pacient și de modalitatea de administrare. Totuși, se încadrează de obicei între 1-2 μg injectabil, o dată sau de două ori pe zi, 10-20 μg de 2-3 ori/zi sub formă de spray intranazal sau 100-400 μg de 2-3 ori/zi per os. Medicamentul intră în acțiune rapid, de la 15 minute după injectare până la 60 de minute după administrare orală. Atunci când este administrat în doze suficient de mari pentru a normaliza complet osmolaritatea și debitul urinar, desmopresina provoacă o creștere ușoară (1-3%) a apei corporale totale și o creștere proporțională a osmolarității plasmatice și a natremiei, care elimină rapid setea și polidipsia. Prin urmare, balanța hidrică revine la normal și hiponatremia nu apare decât în cazul pacienților care asociază o anomalie a osmoreglării setei sau consumă cantități mari de lichide, din alte motive, de exemplu înțelegere greșită a necesității de a preveni deshidratarea. Din fericire, la pacienții cu DI central

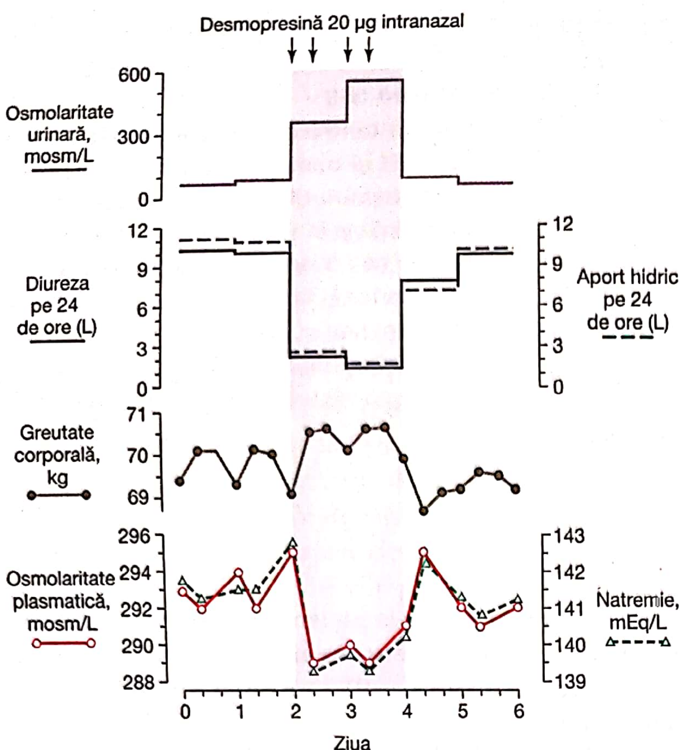


FIGURA 3-4
Efectele tratamentului cu desmopresină asupra balanței hidrice la un pacient cu diabet insipid central necomplicat. Observați că tratamentul normalizează rapid senzația de sete și aportul hidric, precum și diureza, apărând doar o creștere ușoară a apei corporale totale (greutatea) și scădere ușoară a osmolarității plasmatice/natremiei. *[Din P. Felig, L. Frohman (ed.): Endocrinology and metabolism, ed. 4,. New York, McGraw-Hill, 2001, cu permisiune.]*

mecanismul setei este de obicei normal și celelalte cauze de aport hidric exagerat pot fi eliminate de obicei prin instruirea pacientului asupra riscurilor băutului lichidelor pentru alte motive decât setea. Prin urmare, desmopresina poate fi administrată de obicei fără probleme, în doze suficiente pentru a menține debitul urinar în limite normale, fără ca pacientul să fie nevoit să suporte dificultățile și disconfortul unor pauze intermitente în tratament, pentru prevenirea intoxicației cu apă.

Polidipsia primară nu poate fi tratată fără riscuri cu desmopresină sau alte medicamente diuretice, deoarece acestea reduc poliuria, dar nu elimină nevoia de a bea. Prin urmare, produc hiponatremie și/sau alte semne de intoxicare cu apă, de obicei în 24-48 de ore, dacă debitul urinar este complet normalizat. Polidipsia iatrogenă poate fi corectată de obicei prin educarea pacientului, dar nu există tratament eficient pentru DI psihogen sau dipsogen. La acești pacienți, singurul ajutor este de a încerca să se prevină intoxicarea cu apă, avertizându-i despre utilizarea medicamentelor care pot afecta direct sau indirect excreția urinară de apă liberă.

Poliuria și polidipsia din DI nefrogen nu sunt influențate de terapia cu doze standard de desmopresină. Dacă rezistența este parțială, aceasta poate fi depășită prin doze de zece ori mai mari, dar acest tratament este costisitor și dificil de utilizat cronic. Cu toate acestea, tratamentul cu doze convenționale de diuretice tiazidice și/sau amilorid, în asociere cu o dietă hiposodată și cu inhibitori ai sintezei de prostaglandine (de exemplu, indometacin) reduce de obicei poliuria și polidipsia cu 30-70%, iar la unii pacienți le poate elimina complet. Efectele secundare ca hipokaliemia sau tulburările gastrointestinale pot fi minimizate prin utilizarea amiloridului sau a suplimentelor de potasiu și administrarea medicamentelor cu alimente.

HIPERNATREMIA ADIPSICĂ

Manifestări clinice

Hipernatremia adipsică este un sindrom caracterizat prin deshidratare hipertonă cronică sau recurentă, datorată unui deficit în mecanismul setei. Severitatea hipernatremiei variază mult și este însoțită de obicei de semne de hipovolemie, cum ar fi tahicardia, hipotensiune ortostatică, retenția azotată, hiperuricemia și hipopotasemia. Mai pot apărea, de asemenea, slăbiciune musculară, mialgii, rabdomioliză, hiperglicemie, dislipidemie sau insuficiență renală acută. De obicei nu este prezent DI, cel puțin la debutul afecțiunii, dar acesta poate apărea în cursul rehidratării.

Etiologie

Deficitul în mecanismul setei este provocat de obicei de hipogenezia sau distrugerea osmoreceptorilor din hipotalamusul anterior. Din cauza apropierii lor, osmoreceptorii care reglează secreția ADH sunt de asemenea afectați. Acest deficit al osmoreglării se datorează unei afecțiuni hipotalamice congenitale sau dobândite (de exemplu, ocluzia arterei comunicante anterioare, tumori primare sau metastatice ale hipotalamusului, traumatisme craniene, intervenții chirurgicale, boli granulomatoase – sarcoidoza și histiocitoza, SIDA și encefalita cu citomegalovirus).

Fiziopatologie

Absența senzației de sete duce la un aport hidric insuficient pentru compensarea pierderilor renale și extrarenale, ceea ce duce la deshidratare hipernatremică, hipertonă. La majoritatea pacienților este alterată și osmoreglarea secreției de ADH, parțial sau complet (Fig. 3-5). Dacă deficitul este parțial, poate să nu fie aparent clinic, deoarece hipertonicitatea și hipovolemia sunt suficient de severe pentru a stimula secreția unei cantități de ADH suficiente pentru a determina concentrarea urinei. Totuși, pe măsură ce rehidratarea reduce hipertonicitatea și hipovolemia, nivelul plasmatic al ADH scade și apare poliuria, adeseori înainte de corectarea completă a deshidratării. La pacienții cu deficit complet de

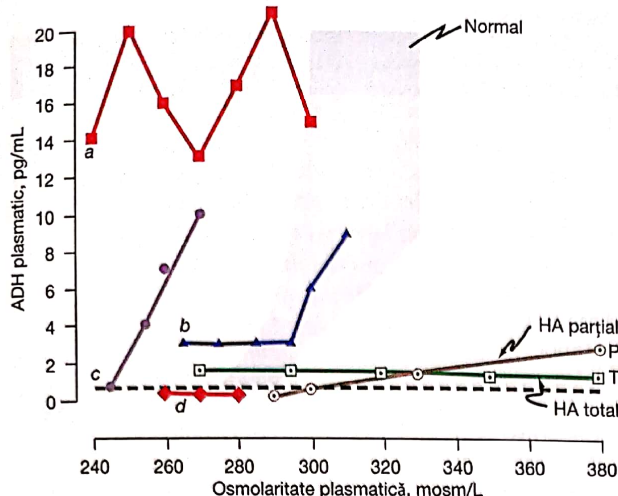


FIGURA 3-5

Heterogenitatea disfuncției osmoreglării în hipernatremia adipsică (HA) și sindromul de secreție inadecvată a ADH (SIADH). Fiecare linie prezintă schematic relația dintre concentrația plasmatică a hormonului antidiuretic (ADH) și osmolaritatea plasmatică în timpul administrării de lichide și/sau al infuziei de soluție salină 3%, la un pacient cu HA (semnele goale) și SIADH (semnele pline). Zona colorată indică intervalul normal al relației. Linia orizontală întreruptă indică nivelul de ADH plasmatic sub care hormonul este nedetectabil și nu apare de obicei concentrarea urinei. Liniile P și T reprezintă pacienți cu un deficit selectiv al mecanismului de osmoreglare al setei și al secreției de ADH, care este fie parțial (○), fie total (□). În acest din urmă caz, concentrația plasmatică a ADH nu se modifică ca răspuns la creșterea sau scăderea osmolarității plasmatice, ci rămâne la un nivel suficient pentru a concentra urina chiar dacă hiperhidratarea produce hiponatremie hipotonă. În cazul unui deficit parțial de osmoreglare (○), în schimb, rehidratarea pacientului reduce concentrația plasmatică a ADH la un nivel care duce la eliminarea unei urine diluate și poliurie, înainte ca osmolaritatea plasmatică și natremia să revină la normal. Liniile *a-d* reprezintă diferite defecte ale osmoreglării secreției de ADH, prezente la pacienții cu SIADH. În *a* (■), concentrația plasmatică de ADH este foarte crescută și prezintă variații mari, independente de osmolaritatea plasmatică, ceea ce sugerează pierderea completă a osmoreglării. În b (▲), concentrația plasmatică a ADH rămâne la un nivel relativ constant până când osmolaritatea plasmatică atinge nivelul normal, când începe să crească în mod corespunzător, ceea ce indică un defect selectiv al componentei inhibitorii a mecanismului de osmoreglare. În c (●) concentrația plasmatică a ADH crește proporțional cu osmolaritatea plasmatică înainte ca osmolaritatea să atingă nivelul normal, ceea ce sugerează o deplasare spre stânga a valorii prag a osmostatului. În *d* (◆) , concentrația plasmatică a ADH pare a fi reglată normal în funcție de osmolaritatea plasmatică, ceea ce sugerează că efectul antidiuretic anormal are o altă cauză.

osmoreglare, DI nu apare la niciun grad de hidratare, deoarece secreția de ADH nu poate fi stimulată sau inhibată de stimuli osmotici. Prin urmare, se poate dezvolta un sindrom hiponatremic care nu poate fi deosebit de o diureză inadecvată dacă hidratarea este excesivă. La majoritatea pacienților neurohipofiza este normală, la fel ca secreția de ADH ca răspuns la stimuli hemodinamici sau emetici. Totuși, în unele cazuri există și o afectare a neurohipofizei, ceea ce duce la o asociere de DI central cronic cu hipodipsie, care este foarte dificil de tratat.

Diagnostic diferențial

Hipernatremia adipsică ar trebui deosebită clinic de alte cauze de aport inadecvat de apă (comă, paralizie, constrângeri, absența apei potabile) care pot determina de asemenea deshidratare hipertonică. Dacă există episoade anterioare și/sau negarea senzației de sete și eșecul de a bea apă din abundență în cazul unui pacient conștient, neconstrâns și hipernatremic, atunci diagnosticul de adipsie este sigur. Hipernatremia cauzată de aport excesiv de sodiu oral sau intravenos poate fi de asemenea deosebită prin anamneză și/sau examinare fizică și semne de laborator de hipervolemie mai degrabă decât de contracție.

TRATAMENT Hipernatremia adipsică

Hipernatremia adipsică ar trebui corectată prin hidratare orală, dacă pacientul este conștient și cooperant, sau prin administrare de fluide hipotonice i.v. (soluție salină 0,45% i.v. sau dextroză 5% și apă), dacă pacientul este obnubilat sau necooperant. Numărul de litri de apă liberă necesari pentru a corecta deficitul (ΔAL) poate fi estimat în funcție de greutatea corporală în kg (GC) și natremia în mmol/L (S_{Na}), folosind formula: $\Delta AL = 0,5 \times GC \times [(S_{Na} - 140)/140]$. Dacă glicemia ($S_{glu}$) este crescută, atunci natremia măsurată S_{Na} ar trebui corectată (S_{Na}*) folosind formula $S_{Na}* = S_{Na} + [(S_{glu} - 90)/36]$. Această cantitate, plus un volum care să compenseze pierderile insensibile și renale, ar trebui administrată în 24-48 de ore. Este foarte importantă monitorizarea atentă a natremiei, precum și a aportului hidric și a diurezei deoarece, în funcție de gradul de deficit al osmoreglării (Fig 3-5), la unii pacienți poate apărea DI prin deficit de ADH care să necesite tratament cu desmopresină pentru a se reuși rehidratarea; la alți pacienți poate apărea hiponatremia și un tablou similar secreției inadecvate de ADH (SIADH), dacă sunt hidratați excesiv. În caz de hiperglicemie și/sau hipopotasemie concomitente, ar trebui administrate insulină și/sau suplimente de potasiu, ambele necesare de regulă doar până la obținerea unei rehidratări complete. Ureea și creatinina plasmatică ar trebui monitorizate atent, pentru detectarea unei eventuale insuficiențe renale acute.

Odată ce pacientul a fost rehidratat, ar trebui efectuate un RMN cerebral și teste pentu evaluarea funcției hipofizare, pentru a stabili cauza și defectele asociate ale celorlalte funcții hipotalamice. De asemenea, ar trebui pus la punct un plan de tratament pe termen lung, pentru prevenirea sau scăderea numărului episoadelor de dezechilibru hidroelectrolitic. Acesta ar trebui să cuprindă o metodă practică prin care pacientul să-și regleze aportul de apă în funcție de variațiile zilnice ale balanței hidrice. Modalitățile cele mai eficiente de a realiza acest lucru sunt administrarea de desmopresină pentru controlul DI, dacă acesta este prezent, și educarea pacientului pentru a folosi variațiile zilnice ale greutății corporale pentru reglarea aportului hidric. Poate fi de asemenea posibilă ajustarea aportului de apă prin monitorizarea variațiilor zilnice ale natremiei, folosind aparate noi, concepute pentru utilizarea la domiciliu. Nu este eficient să se recomande un aport hidric zilnic constant, acest lucru putând fi chiar periculos, deoarece nu se iau în calcul variațiile mari, imprevizibile, ale pierderilor insensibile de apă, care rezultă în mod invariabil din modificarea temperaturii ambientale și a activității fizice.

EXCESUL DE SECREȚIE AL ADH SAU ACȚIUNEA

HIPONATREMIA

Manifestări clinice

Hipersecreția de ADH sau acțiunea sa excesivă duc la producerea unui volum redus de urină foarte concentrată. Dacă nu este însoțită de o reducere corespunzătoare a aportului hidric sau de o creștere a pierderilor insensibile, scăderea diurezei duce la retenție hidrică, cu creșterea volumului și scăderea concentrației tuturor lichidelor corporale. La unii pacienți, aportul excesiv este cauzat de o senzație de sete anormală. Dacă hiponatremia se instalează treptat sau dacă este mai veche de câteva zile, poate fi aproape asimptomatică. Totuși, dacă se instalează brusc, este însoțită aproape invariabil de semne și simptome de intoxicație cu apă, precum cefalee ușoară, confuzie, anorexie, greață, vărsături, comă și convulsii. Hiponatremia severă poate fi letală. Pot fi prezente și alte semne și simptome, dar acestea sunt foarte variate, în funcție de fiziopatologia defectului funcției antidiuretice.

Etiologie

Hiponatremia și alterarea diluției urinei pot fi cauzate de un defect primar sau secundar al secreției sau al acțiunii ADH-ului. Formele primare sunt cunoscute de obicei sub numele de SIADH. Acestea au numeroase cauze, printre care secreția ectopică de ADH de către un carcinom pulmonar sau alte neoplazii, eliberarea ectopică de ADH determinată de anumite medicamente sau boli, și administrarea exogenă de ADH, desmopresină sau oxitocină în cantități mari (Tabelul 3-2). Forma ectopică are la bază expresia anormală a genei AVP-NPII la nivelul unei tumori maligne primare sau metastatice. Formele eutopice apar cel mai des la pacienți cu infecții acute sau accidente vasculare cerebrale, dar sunt întâlnite și în cazul altor afecțiuni și leziuni neurologice. În aceste cazuri, SIADH este de obicei autolimitat și se remite spontan în 2-3 săptămâni, dar aproximativ 10% dintre cazuri sunt cronice. Mecanismele prin care aceste afecțiuni interferă cu procesul de osmoreglare nu este cunoscut. Tulburarea osmoreglării se poate manifesta sub patru forme distincte (Fig. 3-5). Într-una dintre cele mai frecvente (resetarea osmostatului), secreția ADH rămâne sensibilă la variația osmolarității plasmatice/natremiei, dar valoarea prag a sistemului osmoreglator este anormal de scăzută.

TABELUL 3-2

CAUZELE SINDROMULUI DE SECREȚIE INADECVATĂ DE ADH (SIADH)

- Tumori
  - Carcinoame
    - Plămân
    - Duoden
    - Pancreas
    - Ovar
    - Vezică urinară, ureter
- Alte tumori
  - Timom
  - Mezoteliom
  - Adenom bronșic
  - Carcinoid
  - Gangliocitom
  - Sarcom Ewing
- Traumatism cerebral (penetrant sau nepenetrant)
- Infecții
  - Pneumonie bacteriană sau virală
  - Abcese pulmonare sau cerebrale
  - Caverne (aspergiloză)
  - Tuberculoză pulmonară sau cerebrală
  - Meningită bacteriană sau virală
  - Encefalită
  - SIDA
- Vasculare
  - Ocluzii sau hemoragii cerebrovasculare
  - Tromboză de sinus cavernos
- Genetice
  - X-linkate recesiv (gena receptorului V_2)
- Neurologice
  - Sindromul Guillain-Barré
  - Scleroza multiplă
  - Delirium tremens
  - Scleroza laterală amiotrofică
  - Hidrocefalia
  - Psihoza
  - Neuropatia periferică
- Malformații congenitale
  - Agenezia de corp calos
  - Labioschizis/palatoschizis
  - Alte defecte de linie mediană
- Metabolice
  - Porfiria acută intermitentă
  - Afecțiuni pulmonare
  - Astmul bronșic
  - Pneumotoraxul
  - Ventilația cu presiune pozitivă
- Medicamente
  - Vasopresina sau desmopresina
  - Clorpropamida
  - Oxitocina, în doze mari
  - Vincristina
  - Carbamazepina
  - Nicotina
  - Fenotiazine
  - Ciclofosfamida
  - Antidepresivele triciclice
  - Inhibitorii de monoaminoxidază
  - Inhibitorii recaptării serotoninei

Diferența dintre acești pacienți și cei cu alte tipuri de defecte ale osmoreglării constă în faptul că ei pot prezenta inhibarea secreției de ADH și diluția urinei, dacă aportul hidric este destul de mare încât să determine scăderea osmolarității plasmatice/natremiei până la noua valoare prag. Un alt subgrup mai mic (aproximativ 10% din total) prezintă un efect antidiuretic anormal, fără a se evidenția vreun defect al osmoreglării secreției de ADH (Fig. 3-5). La unii dintre ei, toți băieți mici, acest defect a fost identificat ca fiind o mutație a receptorilor V_2 care determină activarea lor constituțională. Această variantă rară este numită SIADH nefrogenic familial pentru a o deosebi de alte cauze posibile ale acestui sindrom.

Formele secundare de antidiureză necorespunzătoare osmolarității plasmatice au, de asemenea, cauze multiple și sunt grupate de obicei în trei tipuri, în funcție de natura stimulului anormal și de volumul lichidului extracelular. Tipul I apare în cazul afecțiunilor care determină retenția de sodiu și formarea de edeme, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, ciroza, nefroza, însoțite de retenție marcată de apă și sodiu, stimulate, se pare, de scăderea marcată a volemiei „efective" cauzate de un debit cardiac scăzut și/sau de redistribuția plasmei din vas în spațiul interstițial. Tipul II apare în stările cu pierdere de sodiu, cum ar fi gastroenterita severă, abuzul de diuretice sau deficitul de mineralocorticoizi, și este cauzat de stimularea secreției de ADH determinat de scăderea marcată a volemiei și/sau a tensiunii arteriale. În ambele situații, secreția inadecvată de ADH pare a fi cauzată de resetarea osmostatului. Tipul III este produs de stimularea secreției de ADH nonosmotică, nonhemodinamică din cauza senzației de greață sau a deficitului izolat de glucocorticoizi, determinând o formă de hiponatremie euvolemică similară SIADH (Tabelul 3-3). Ele sunt diferite deoarece cauza hipersecreției de ADH în tipul III poate fi corectată rapid și complet prin medicamente (antiemetice și glucocorticoizi) care sunt ineficiente pentru SIADH.

Fiziopatologie

Atunci când supresia osmolarității nu duce, pentru un motiv sau altul, la retenția de apă, și diluția fluidelor corporale apare doar dacă aportul hidric depășește pierderile

TABELUL 3-3

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HIPONATREMIEI PE BAZA APRECIERII CLINICE A VOLUMULUI LICHIDULUI EXTRACELULAR (LEC)

MANIFESTĂRI CLINICE	TIPUL I, HIPERVOLEMICĂ	TIPUL II, HIPOVOLEMICĂ	TIPUL III, EUVOLEMICĂ	SIADH, EUVOLEMIC
Anamneză				
ICC, ciroză sau nefroză	Da	Nu	Nu	Nu
Pierdere de lichide și săruri	Nu	Da	Nu	Nu
Deficit de ACTH-cortizol și/sau greață sau vărsături	Nu	Nu	Da	Nu
Examen fizic				
Edeme generalizate, ascită	Da	Nu	Nu	Nu
Hipotensiune ortostatică	Poate	Poate	Poate[a]	Nu
Analize de laborator				
Uree, creatinină	Crescute – normale	Crescute – normale	Scăzute – normale	Scăzute – normale
Acid uric	Crescut – normal	Crescut – normal	Scăzut – normal	Scăzut – normal
Potasemie	Scăzută – normală	Scăzută – normală[b]	Normal[c]	Normal
Albuminemie	Scăzută – normală	Crescute – normale	Normal	Normal
Cortizol seric	Normal – Crescut	Normal – Crescut[d]	Scăzut[e]	Normal
Activitate plasmatică a reninei	Crescută	Crescută	Scăzută[f]	Scăzută
Sodiu urinar (mEq pe unitatea de timp)[g]	Scăzut	Scăzut[h]	Crescut[i]	Crescut[i]

[a] Hipotensiunea ortostatică poate apărea în insuficiența corticosuprarenală secundară (dependentă de ACTH), chiar dacă volumul LEC și aldosteronul sunt normale.
[b] Potasemia poate fi crescută dacă hipovolemia este cauzată de deficitul de aldosteron.
[c] Potasemia poate fi scăzută dacă vărsăturile au provocat alcaloză.
[d] Cortizolul seric poate fi scăzut dacă hipovolemia este cauzată de insuficiența corticosuprarenală primară (boala Addison).
[e] Cortizolul va fi normal sau crescut când cauzele sunt greața și vărsăturile, mai degrabă decât insuficiența corticosuprarenaliană secundară (ACTH-dependentă).
[f] Activitatea plasmatică a reninei poate fi crescută când cauza este insuficiența corticosuprarenală secundară (ACTH-dependentă).
[g] Sodiul urinar ar trebui exprimat ca *rată de excreție*, mai degrabă decât concentrație. La un adult hiponatremic, o rată de excreție > 25 mEq/zi (sau 25 µEq/mg de creatinină) poate fi considerată crescută.
[h] Rata excreției urinare a sodiului poate fi crescută dacă hipovolemia este cauzată de excesul de diuretice, insuficiența corticosuprarenală primară sau alte cauze de pierdere de sodiu.
[i] Rata secreției urinare de sodiu poate fi scăzută în cazul reducerii aportului din cauza simptomatologiei sau a tratamentului.

Abrevieri: SIADH, sindromul de secreție inadecvată de ADH; ICC, insuficiență cardiacă congestivă; ACTH, hormon adrenocorticotrop.

insensibile și urinare. Aportul hidric excesiv este determinat uneori de asocierea unui defect în mecanismul de osmoreglare al setei (dipsogenic), dar poate fi de asemenea psihogen sau iatrogen, inclusiv prin administrarea de lichide i.v.

În SIADH, retenția excesivă de apă determină creșterea volumul lichidului extracelular și intracelular, a ratei de filtrare glomerulară și a secreției de factor natriuretic atrial, a excreției renale de sodiu și inhibă activitatea reninei plasmatice. Această natriureză reduce sodiul total, contrabalansând hipervolemia extracelulară, dar agravează hiponatremia. Creșterea volumului intracelular determină edem cerebral și creșterea presiunii intracraniene, care este probabil responsabilă de simptomele intoxicației acute cu apă. În câteva zile, edemul se resoarbe prin inactivarea sau eliminarea unor substanțe intracelulare, ceea ce duce la remiterea simptomatologiei chiar dacă hiponatremia persistă. Fiziopatologia hiponatremiei de tip III (euvolemică) este probabil similară SIADH.

În hiponatremia de tip I (hipervolemică) sau II (hipovolemică), efectul antidiuretic al ADH-ului secretat din cauza unor stimuli hemodinamici este amplificat de scăderea cantității de ultrafiltrat glomerular care ajunge la nefronul distal, din cauza reabsorbției crescute a sodiului în nefronul proximal. Dacă reducerea importantă a diurezei, consecutivă acestor mecanisme, nu este însoțită de scăderea proporțională a aportului hidric sau de creșterea pierderilor insensibile, apare creșterea volumului lichidelor corporale cu diluția lor, ceea ce duce la hiponatremie. Totuși, spre deosebire de SIADH, rata de filtrare glomerulară este scăzută, iar secreția de renină și aldosteron cresc fie din cauza hipovolemiei efective (tipul I), fie a hipovolemiei absolute (tipul II). Astfel, sodiul urinar este scăzut (cu excepția cazurilor când reabsorbția sodiului este inhibată de un diuretic) și hiponatremia se însoțește de obicei de hipopotasemie, retenție azotată și hiperuricemie. Retenția de sodiu este o reacție compensatorie corectă la hipovolemia severă și pierderea de sodiu din tipul II, dar este necorespunzătoare și nocivă în tipul I, în care există o creștere marcată a sodiului și a volumului lichidului extracelular, evidențiată prin prezența edemului generalizat.

Diagnostic diferențial

SIADH este un diagnostic de excludere, la care se poate ajunge de obicei prin anamneză, examen fizic și analize de laborator uzuale.

Posibilitatea ca hiponatremia să fie cauzată de trecerea apei din sectorul intracelular în cel extracelular conform gradientului osmotic ar trebui exclusă dacă glicemia nu este destul de crescută pentru a explica hiponatremia [natremia scade cu aproximativ 1 mEq/L pentru fiecare creștere a glucozei cu 2 mmol/L (36 mg/dL)] și/sau osmolaritatea plasmatică este scăzută proporțional cu sodiul (fiecare scădere a natremiei cu 1 mEq/L ar trebui să ducă la scăderea osmolarității plasmatice cu aproximativ 2 mosm/L). Tipul de hiponatremie hipotonică poate fi apoi determinat prin indicatori clinici standard ai volumului lichidului extracelular (Tabelul 3-3). Dacă aceste date sunt neclare sau contradictorii, poate fi utilă măsurarea ratei de excreție urinară a sodiului sau a activității plasmatice a reninei, cu condiția ca hiponatremia să nu fie în faza de recuperare sau cauzată de un defect primar al reabsorbției renale a sodiului, de excesul de diuretice nedescoperit sau de hipoaldosteronismului hiporeninemic. Această din urmă situație poate fi suspectată dacă potasemia este crescută în loc să fie scăzută, așa cum este de obicei în hiponatremia de tip I sau II. Dozarea concentrației plasmatice de ADH nu are în momentul de față nicio valoare, deoarece anomaliile sunt asemănătoare în toate cele trei tipuri de hiponatremie. La pacienții care îndeplinesc criteriile pentru hiponatremia de tip III (euvolemică), ar trebui dozat, de asemenea, și cortizolul plasmatic, pentru eliminarea insuficienței corticosuprarenaliene secundare. Când cortizolul este normal și anamneza nu relevă un episod de greață/vărsături, diagnosticul de SIADH este confirmat și ar trebui întreprinse investigații amănunțite pentru evidențierea unui cancer pulmonar ocult sau alte cauze comune ale acestui sindrom (Tabelul 3-2). Dacă se suspectează o mutație activantă a genei receptorului V_2, trebuie dozat nivelul plasmatic al ADH în timp ce sunt prezente hiponatremia și antidiureza. Dacă nu este detectabilă, trebuie colectată o probă ADN pentru analiza genei receptorului V_2.

TRATAMENT **Hiponatremia**

Tratamentul pacientului cu hiponatremie diferă în funcție de tip, dar și de severitatea simptomelor și durata de evoluție a bolii. La un pacient cu SIADH și simptomatologie redusă, scopul este de a scădea treptat volumul apei corporale, prin reducerea aportului hidric sub suma pierderilor urinare și insensibile. Deoarece cantitatea de apă provenită din mâncare (300-700 mL/zi) este de obicei aproximativ egală cu pierderile insensibile bazale la un adult, aportul total liber (toate lichidele) ar trebui să fie cu cel puțin 500 mL mai mic decât diureza. Dacă se reușește obținerea acestei diferențe, acest lucru duce de obicei la scăderea volumului apei corporale și la creșterea natremiei cu aproximativ 1-2% pe zi. Dacă se dorește corectarea mai rapidă a hiponatremiei din cauza simptomatologiei severe, la restricția hidrică se poate adăuga administrarea de soluție salină hipertonă i.v. (3%). Acest tratament prezintă și avantajul corecției deficitului de sodiu, care este în parte responsabil pentru hipernatremie, și produce de asemenea o diureză osmotică ce va elimina o parte din apa în exces. Totuși, dacă soluția salină hipertonă este administrată prea rapid sau în cantitate prea mare la un pacient la care hiponatremia este mai veche de 24-48 de ore, poate produce de asemenea mielinoliză centrală pontină, un sindrom neurologic acut potențial letal, care se manifestă prin tetraplegie, ataxie și mișcări anormale ale globilor oculari. Riscul apariției acestei afecțiuni poate fi diminuat prin

respectarea unor precauţii: soluţia salină 3% ar trebui administrată cu o viteză ≥ 0,05 mL/kgc/min; efectul ar trebui monitorizat continuu prin măsurarea natremiei cel puţin o dată la două ore; şi perfuzia ar trebui oprită imediat ce natremia a crescut cu 12 mmol/L sau până la 130 mmol/L, în funcţie de care apare întâi. De asemenea, diureza ar trebui monitorizată continuu, deoarece SIADH se poate remite spontan în orice moment, ceea ce duce la o diureză apoasă marcată, care accelerează mult rata creşterii natremiei datorate restricţiei hidrice şi administrării de soluţie salină 3%.

În cazul SIADH cronic, persistent, hiponatremia poate fi corectată prin tratament cu demeclociclină, 150-300 mg oral de trei sau patru ori/zi, sau fludrocortizon, 0,05-0,2 mg oral, de două ori/zi. Efectul demeclociclinei apare în 7-14 zile şi se datorează producerii unei forme reversibile de DI nefrogenic. Printre posibilele reacţii adverse se numără fototoxicitatea şi retenţia azotată. Efectul fludrocortizonului se manifestă de asemenea în 1-2 săptămâni şi se datorează în parte creşterii retenţiei de sodiu şi probabil inhibării senzaţiei de sete. Determină de asemenea creşterea eliminării urinare de potasiu, ceea ce poate necesita modificarea dietei sau administrarea de suplimente de potasiu. Fludrocortizonul poate provoca hipertensiune arterială, care poate impune uneori întreruperea tratamentului.

Au mai fost folosiţi în mod experimental în SIADH antagoniştii nonpeptidici de ADH, care blochează efectul antidiuretic al ADH. Aceştia determină o creştere a eliminării renale a apei libere, dependente de doză, care poate reduce volumul apei corporale şi corecta hiponatremia atunci când este asociată cu o uşoară restricţie hidrică. Aceşti antagonişti par să nu aibă reacţii adverse, dar, ca şi soluţia salină hipertonă, prezintă probabil riscul de inducere a demielinizării osmotice, dacă hiponatremia este corectată prea rapid. Unul dintre ei, un antagonist combinat V_2/V_{1a} (Conivaptan), a primit recent aprobarea pentru tratamentul i.v. intraspitalicesc, pe termen scurt, al SIADH şi al hiponatremiei din insuficienţa cardiacă congestivă. Este un substrat şi inhibitor al citocromului P450 şi nu trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente metabolizate pe aceste căi. Şi alţi antagonişti ai receptorilor V_2 se află în momentul de faţă în studii clinice de fază III.

În hiponatremia de tip I, restricţia hidrică este de asemenea indicată şi destul de eficientă, dacă poate fi respectată. Totuşi, administrarea de soluţie salină hipertonă este contraindicată, deoarece duce la creşterea suplimentară a cantităţii de sodiu din organism şi a edemelor şi poate precipita decompensarea cardiovasculară. Studiile preliminare asupra antagoniştilor receptorilor V_2 indică faptul că sunt aproape la fel de eficienţi în hiponatremia de tip I ca în SIADH.

În hiponatremia de tip II, tulburarea de secreţie a ADH şi echilibrul hidric pot fi corectate de obicei uşor şi rapid prin oprirea pierderilor de sodiu şi apă şi/sau înlocuirea deficitului per os sau prin administrarea i.v. de soluţii saline normale sau hipertone. La fel ca şi în cazul tratamentului celorlalte tipuri de hiponatremie, trebuie avut grijă ca natremia să nu crească prea rapid. Restricţia hidrică şi administrarea de antagonişti de ADH sunt contraindicate în tipul II, deoarece nu ar face decât să agraveze depleţia volemică subiacentă şi ar putea duce la colaps hemodinamic.

În hiponatremia euvolemică produsă de senzaţia prelungită de greaţă şi de vărsături sau de deficitul izolat de glucocorticoizi (tipul III), toate anomaliile pot fi corectate rapid şi complet prin administrarea unui antiemetic sau a hidrocortizonului. La fel ca în cazul celorlalte tratamente, natremia nu trebuie să crească prea brusc.



PERSPECTIVE GLOBALE Incidenţa, manifestările clinice, etiologia, fiziopatologia, diagnosticul diferenţial şi tratamentul tulburărilor hidroelectrolitice în ţările tropicale şi neindustrializate diferă în anumite privinţe de cele din SUA şi ţările industrializate. De exemplu, hiponatremia pare să fie mai frecventă şi mai probabil cauzată de boli infecţioase (de exemplu, holeră, shigeloză şi alte boli diareice). În aceste circumstanţe, probabil că hiponatremia este cauzată de pierderi gastrointestinale de sare şi apă (hipovolemie tip II), dar pot contribui şi alte anomalii, inclusiv toxine infecţioase neidentificate. Cauzele DI sunt similare pe tot globul cu excepţia regiunilor endemice pentru malarie sau în care muşcăturile de şarpe sau înţepăturile de insecte sunt frecvente.

CAPITOLUL 4

AFECȚIUNILE GLANDEI TIROIDE

J. Larry Jameson ■ Anthony P. Weetman

Glanda tiroidă produce doi hormoni înrudiți, tiroxina (T_4) și triiodotironina (T_3) (Fig. 4-1). Acești hormoni, care acționează prin intermediul receptorilor hormonali tiroidieni α și β, au un rol esențial în diferențierea celulară din timpul dezvoltării intrauterine și contribuie la menținerea homeostaziei termice și metabolice la adult. Afecțiunile autoimune ale glandei tiroide pot determina hiperproducția de hormoni tiroidieni (*tireotoxicoză*) sau duc la distrucție glandulară și deficit hormonal (*hipotiroidie*). Pe lângă aceasta, nodulii benigni și diferitele forme de cancer tiroidian sunt relativ frecvente și pot fi detectate cu ocazia unui examen fizic.

STRUCTURĂ ȘI EMBRIOLOGIE

Glanda tiroidă (din limba greacă: *thyreos* = scut și *eidos* = formă) este alcătuită din doi lobi uniți de un istm. Este localizată anterior de trahee, între cartilajul cricoid și incizura jugulară a sternului. Tiroida normală cântărește 12-20 g, este foarte bine vascularizată și are consistență moale. Posterior de fiecare pol al lobilor tiroidieni sunt localizate cele patru glande paratiroide, care produc hormonul paratiroidian. Nervii laringieni recurenți traversează marginile laterale ale tiroidei și trebuie identificați în timpul intervențiilor chirurgicale pe tiroidă, pentru evitarea lezării și paraliziei de corzi vocale.

Glanda tiroidă se dezvoltă din planșeul faringelui primitiv în săptămâna a treia de sarcină. Glanda în curs de dezvoltare migrează de-a lungul ductului tireoglos până ajunge la localizarea finală, la nivel cervical. Acest fapt explică rarele localizări ectopice ale țesutului tiroidian la baza limbii (tiroidă linguală), precum și apariția chisturilor de duct tireoglos de-a lungul acestui traseu. În mod normal, sinteza hormonilor tiroidieni începe cam în săptămâna 11 de sarcină.

Celulele derivate din creasta neurală, de la nivelul corpului ultimobranhial, dau naștere celulelor C parafoliculare, care produc calcitonină, un hormon hipocalcemiant. Celulele C sunt răspândite în întrega glandă tiroidă, deși densitatea lor este maximă la unirea treimii superioare cu cele două treimi inferioare ale glandei. Calcitonina are un rol minim în homeostazia calciului la om, dar celulele C sunt importante din cauza implicării lor în cancerul tiroidian.

Dezvoltarea glandei tiroide este controlată de expresia coordonată a unor factori embrionari de transcriere.

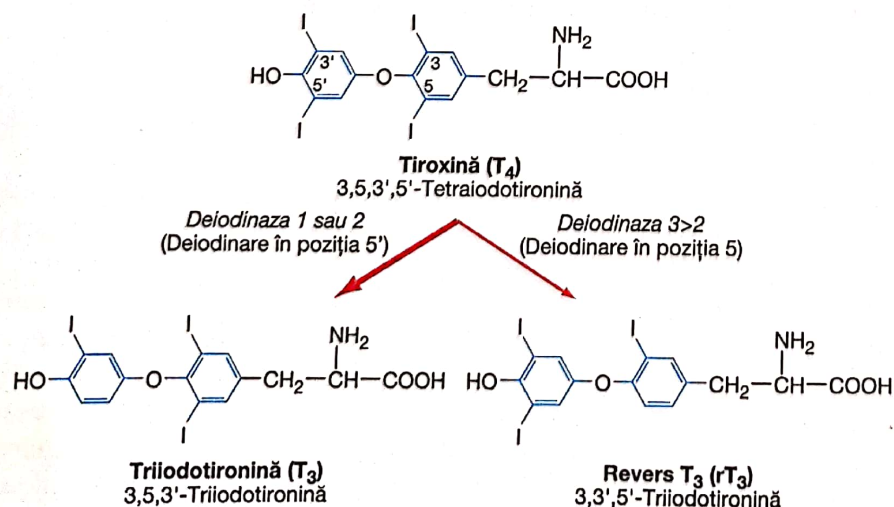


FIGURA 4-1
Structura hormonilor tiroidieni. Tiroxina (T_4) conține patru atomi de iod. Deiodinarea duce la producerea hormonului mai puternic triiodotironină (T_3) sau a hormonului inactiv revers T_3.

TABELUL 4-1
CAUZE GENETICE DE HIPOTIROIDISM CONGENITAL

GENA ALTERATĂ	TIPUL DE TRANSMITERE	CONSECINȚE
PROP-1	Autozomal recesiv	Deficite asociate de hormoni hipofizari, cu hormon adrenocorticotrop normal
PIT-1	Autozomal dominant	Deficite asociate de hormon de creștere, prolactină, hormon tireotrop (TSH)
TSHβ	Autozomal recesiv	Deficit de TSH
TTF-1 (TITF-1)	Autozomal dominant	Hipoplazie tiroidiană în grade variabile, coreoatetoză, afectare pulmonară
TTF-2 (FOXE-1)	Autozomal recesiv	Agenezie tiroidiană, atrezie de choane, păr țepos
PAX-8	Autozomal dominant	Disgenezie tiroidiană
Receptorul pentru TSH	Autozomal recesiv	Rezistență la TSH
$G_{s\alpha}$ (osteodistrofia ereditară Albright)	Autozomal dominant	Rezistență la TSH
Simportorul Na^+/I^-	Autozomal recesiv	Incapacitatea de a transporta iodul
THOX2	Autozomal dominant	Defecte de organificare
Tireoperoxidaza	Autozomal recesiv	Organificare deficitară a iodului
Tiroglobulina	Autozomal recesiv	Sinteză deficitară a hormonilor tiroidieni
Pendrina	Autozomal recesiv	Sindromul Pendred: surditate neurosenzorială și deficit parțial de organificare la nivelul tiroidei
Dehalogenaza 1	Autozomal recesiv	Pierderea capacității de reutilizare a iodului

Factorii de transcriere tiroidieni TTF-1, TTF-2 și PAX-8 (*paired homebox*-8) sunt exprimați selectiv, dar nu exclusiv, la nivelul glandei tiroide. Împreună, aceștia controlează dezvoltarea glandei tiroide și exprimarea genelor specifice tiroidei, cum ar fi tiroglobulina (Tg), tireoperoxidaza (TPO), simportorul sodiu-iod (Na+/I, NIS – *natrium iodide symporter*) și receptorul pentru hormonul tireotrop (R-TSH). Mutațiile acestor factori embrionari de transcriere sau ale genelor lor țintă reprezintă cauze rare de agenezie tiroidiană sau dishormonogeneză, deși cauza hipotiroidismului congenital rămâne necunoscută în majoritatea cazurilor (**Tabelul 4-1**). Deoarece hipotiroidismul congenital este întâlnit la 1 din 4 000 de nou-născuți, în majoritatea țărilor dezvoltate se realizează astăzi screening neonatal (vezi mai jos). Înainte ca tiroida fetală să intre în acțiune, hormonii tiroidieni materni traversează placenta, furnizând fătului cu hipotiroidism congenital o substituție hormonală parțială. Tratamentul precoce de substituție hormonală al nou-născuților cu hipotiroidism congenital previne apariția unor tulburări de dezvoltare care pot fi foarte grave.

Glanda tiroidă este constituită din numeroși foliculi sferici, alcătuiți din celule tiroidiene foliculare care înconjoară coloidul secretat, un lichid proteinaceu care conține cantități mari de tiroglobulină, precursorul proteic al hormonilor tiroidieni (**Fig. 4-2**). Celulele foliculare tiroidiene sunt polarizate – suprafața bazolaterală vine în contact cu torentul sangvin, iar suprafața apicală cu lumenul folicular. Necesarul crescut de hormoni tiroidieni este reglat de hormonul tireotrop (TSH), care se leagă de receptorul său de pe membrana bazolaterală a celulelor foliculare, ceea ce determină reabsorbția Tg la nivelul lumenului folicular și proteoliza intracelulară, ducând la secreția hormonilor tiroidieni în torentul sangvin.

REGLAREA AXEI TIROIDIENE

TSH-ul, secretat de celulele tireotrope ale adenohipofizei, joacă un rol central în reglarea axei tiroidiene și reprezintă cel mai util marker fiziologic al activității hormonilor tiroidieni. TSH este un hormon de 31-kDa compus din două subunități, α și β; subunitatea α este aceeași și la ceilalți hormoni glicoproteici (hormonul luteinizant, hormonul foliculostimulator, gonadotropina corionică umană (hCG)), în timp ce subunitatea TSH β este specifică TSH-ului. Gradul și tipul modificărilor carbohidraților sunt controlate de hormonul eliberator de tireotropină (TRH) și influențează activitatea biologică a hormonului.

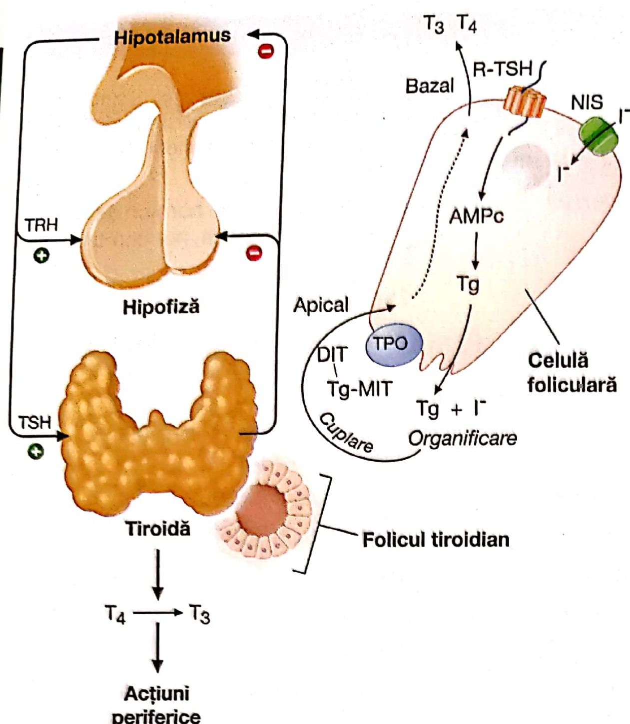


FIGURA 4-2
Reglarea sintezei hormonilor tiroidieni. *Stânga.* Hormonii tiroidieni T3 și T4 au un efect de feedback negativ, inhibând producția hipotalamică de hormon eliberator de tireotropină (TRH) și producția hipofizară de hormon tireotrop (TSH). TSH stimulează sinteza tiroidiană de T3 și T4. ***Dreapta.*** Foliculii tiroidieni sunt formați din celule epiteliale foliculare care înconjoară un coloid proteinaceu, ce conține tiroglobulină. Celulele foliculare, care sunt polarizate, sintetizează tiroglobulină și realizează etapele sintezei hormonilor tiroidieni (pentru mai multe detalii, vezi textul). R-TSH, receptorul pentru hormonul tireotrop; Tg, tireoglobulină; NIS, simportorul Na/I; TPO, tireoperoxidaza; DIT, diiodotirozina; MIT, monoiodotirozina.

Axa tiroidiană reprezintă un exemplu clasic de buclă endocrină de feedback. TRH-ul hipotalamic stimulează producerea de TSH la nivelul hipofizei, iar TSH stimulează la rândul lui sinteza și secreția hormonilor tiroidieni. Hormonii tiroidieni, acționând predominant prin receptorul tiroidian β_2 (TR β_2), au un efect de feedback negativ care inhibă sinteza de TRH și TSH (Fig. 4-2). Nivelul prag al acestei axe este determinat de TSH. TRH reprezintă cel mai puternic factor stimulator al sintezei și secreției de TSH.

Secreția de TSH atinge un vârf în aproximativ 15 minute după administrarea exogenă de TRH. Dopamina, glucocorticoizii și somatostatina inhibă secreția de TSH, dar nu au un rol fiziologic semnificativ, cu excepția cazurilor când sunt administrate la doze terapeutice. Scăderea nivelului hormonilor tiroidieni duce la creșterea sintezei bazale de TSH și amplifică efectul stimulator al TRH asupra sintezei de TSH.

Un nivel ridicat al hormonilor tiroidieni suprimă rapid și direct expresia genei pentru TSH și reduce efectul stimulator al TRH asupra sintezei de TSH, ceea ce arată că hormonii tiroidieni reprezintă principalul factor reglator al secreției de TSH. Similar celorlalți hormoni hipofizari, secreția TSH este pulsatilă și prezintă un ritm circadian; nivelul maxim este atins noaptea. Totuși, aceste variații ale TSH sunt modeste, comparativ cu cele ale altor hormoni hipofizari, în parte deoarece TSH are un timp de înjumătățire lung (50 de minute). Prin urmare, o singură dozare a nivelului TSH permite aprecierea concentrației lui plasmatice. TSH se măsoară folosind tehnici radioimunologice, cu sensibilitate și specificitate foarte mari. Aceste teste permit diferențierea rapidă între un nivel al TSH normal și scăzut; prin urmare, TSH poate fi folosit pentru diagnosticarea hipertiroidismului (TSH scăzut), precum și al hipotiroidismului (TSH crescut).

SINTEZA, METABOLIZAREA ȘI ROLUL HORMONILOR TIROIDIENI

SINTEZA HORMONILOR TIROIDIENI

Hormonii tiroidieni sunt sintetizați pornind de la Tg, o glicoproteină mare, care conține iod. După secreția în foliculul tiroidian, Tg este iodinată la resturile de tirozină, care se cuplează apoi printr-o legătură de tip eter. Reabsorbția Tg în celulele foliculare permite proteoliza și eliberarea T_3 și T_4 nou sintetizate.

Metabolismul și transportul iodului

Captarea iodului reprezintă un prim pas esențial în sinteza hormonilor tiroidieni. Iodul absorbit din tubul digestiv se leagă de proteinele serice, mai ales de albumină. Iodul nelegat este excretat în urină. Glanda tiroidă captează iodul circulant într-un mod foarte eficient. De exemplu, în 24 de ore glanda tiroidă captează 10-25% dintr-un trasor radioactiv (de exemplu, I^{123}); această valoare poate atinge 70-90% în boala Graves. Captarea iodului este mediată de simportorul Na^+/I^- (NIS), exprimat la nivelul membranei bazolaterale a celulelor foliculare. Expresia NIS este maximă la nivelul tiroidei, dar există un număr redus și în glandele salivare, glanda mamară în perioada alăptării și placentă. Mecanismul de transport al iodului este supus unui mecanism de control foarte eficient, ceea ce permite adaptarea la variațiile zilnice ale aportului alimentar. Un nivel scăzut al iodului duce la creșterea numărului de NIS și stimulează captarea, în timp ce un nivel ridicat inhibă expresia NIS și captarea. Expresia selectivă a NIS la nivelul tiroidei face posibilă folosirea izotopilor radioactivi ai iodului pentru scintigrafia tiroidiană, tratamentul hipertiroidismului sau al cancerului tiroidian, fără ca celelalte organe să fie afectate. Mutațiile genei NIS reprezintă o cauză rară de

hipotiroidism congenital, ceea ce evidențiază importanța sa pentru sinteza hormonilor tiroidieni. Un alt transportor al iodului, pendrina, este localizat pe suprafața apicală a celulelor tiroidiene și mediază efluxul de iod înspre lumen. Mutația genei *pendrin* determină sindromul Pendred, caracterizat prin deficit de organificare a iodului, gușă și surditate neurosenzorială.



Deficitul de iod se întâlnește în numeroase regiuni muntoase și în Africa Centrală, centrul Americii de Sud și nordul Asiei (Fig. 4-3). În Europa deficitul de iod rămâne ușor scăzut, iar studiile efectuate au arătat că aportul de iod a fost în scădere în Statele Unite și Australia. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că aproape 2 miliarde de oameni prezintă deficit de iod, apreciat prin intermediul excreției urinare. În zonele cu deficit relativ de iod există o prevalență crescută a gușei și, acolo unde deficitul este sever, a hipotiroidismului și a cretinismului. *Cretinismul* se caracterizează prin deficit statural și retard mintal și apare atunci când copiii din zonele cu deficit de iod nu primesc în primii ani de viață tratament cu iod sau substituție hormonală, încât nivelul hormonilor tiroidieni să ajungă la normal. Acești copii se nasc adesea din mame cu deficit de iod și probabil că deficitul matern de hormoni tiroidieni determină agravarea afecțiunii. Deficitul concomitent de seleniu contribuie probabil și el la manifestările neurologice ale cretinismului.

Suplimentarea cu iod a sării, a pâinii și a altor alimente a dus la scăderea marcată a prevalenței cretinismului. Din păcate, deficitul de iod rămâne totuși cea mai frecventă cauză de retard mintal care poate fi prevenit, adesea din cauza reticenței populației în fața aditivilor alimentari sau a costului suplimentării. Pe lângă cretinismul manifest, deficitul moderat de iod poate duce la o scădere ușoară a IQ-ului. Aportul excesiv de iod, determinat de suplimentele sau alimentele bogate în iod (crustacee, alge), se asociază cu creșterea incidenței afecțiunilor tiroidiene autoimune. Aportul zilnic recomandat de iod este de 150-250 μg/zi pentru adulți, 90-120 μg/zi pentru copii și 250 μg/zi pentru gravide. Concentrația urinară de iod este >10 μg/dL la populațiile cu aport iodat normal.

Organificarea, cuplarea, depozitarea, eliberarea

După ce ionul de iod ajunge în tiroidă, este captat și transportat la nivelul membranei apicale a celulelor foliculare, unde este oxidat în cadrul unei reacții de organificare în care sunt implicate TPO și peroxidul de hidrogen. Iodul atomic se leagă de anumite resturi de tirozil din Tg, o proteină dimerică cu greutate moleculară mare (660 kDa), alcătuită din 2769 de aminoacizi. Iodotirozinele din Tg se cuplează apoi printr-o legătură de tip eter, catalizată tot de TPO. Din această reacție rezultă fie T_3, fie T_4, în funcție de numărul de atomi de iod din iodotirozine. După cuplare, Tg ajunge înapoi în celula tiroidiană, unde este procesată în lizozomi, eliberându-se T_4 și T_3. Mono- și diiodotirozinele (MIT, DIT) necuplate sunt deiodinate de enzima numită dehalogenază, reciclându-se astfel orice moleculă de iod care nu a intrat în structura hormonilor tiroidieni.

Tulburările sintezei hormonilor tiroidieni reprezintă cauze rare de hipotiroidism congenital. Majoritatea acestor boli sunt cauzate de mutații recesive ale genelor TPO și Tg,

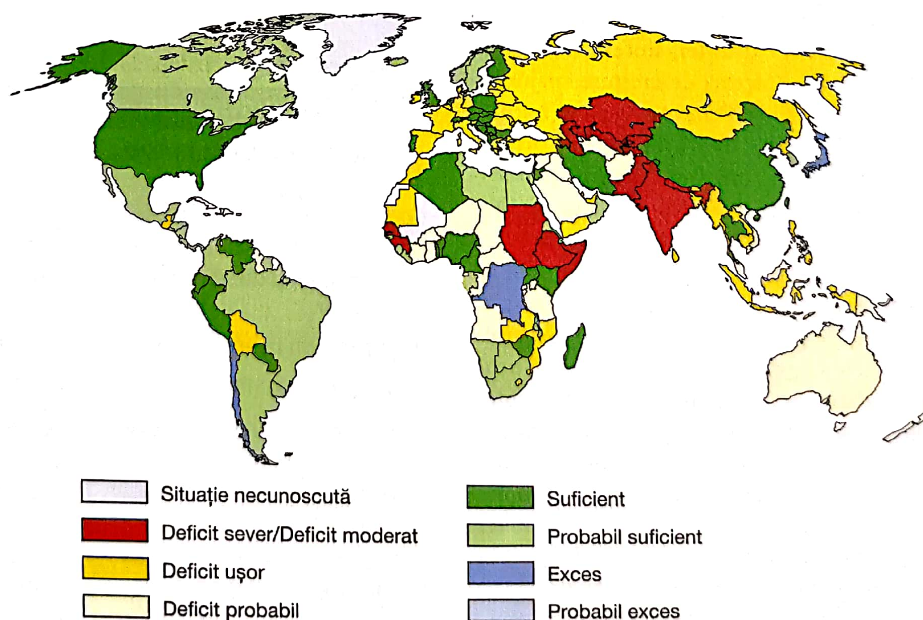


FIGURA 4-3
Aportul de iod la nivel global. Informațiile provin de la OMS și International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (*http://indorgs.virginia.edu/iccidd/mi/cidds.html*).

dar au fost identificate și mutații ale receptorului pentru TSH, ale NIS, ale pendrinei, ale dehalogenazei, ale producerii peroxidului de hidrogen. Din cauza defectului de biosinteză, glanda nu poate sintetiza cantități corespunzătoare de hormoni, ceea ce duce la creșterea TSH și apariția unei guși voluminoase.

Rolul TSH

TSH reglează funcția glandei tiroide prin intermediul R-TSH, un receptor cu 7 domenii transmembranare, cuplat cu proteine G (RCPG). R-TSH se leagă de subunitatea α a proteinei G stimulatoare ($G_s\alpha$), ceea ce duce la activarea adenilciclazei și creșterea producției de AMP ciclic. TSH stimulează și turnover-ul fosfatidilinozitolului, prin activarea fosfolipazei C. Rolul R-TSH este evidențiat prin consecințele mutațiilor sale spontane. Mutațiile inactivatoare, transmise recesiv, duc la hipoplazie tiroidiană și hipotiroidism congenital. Mutațiile activatoare, cu transmitere dominantă, determină un tip de hipertiroidism familial sau sporadic caracterizat prin gușă, hiperplazia celulelor foliculare și secreție hormonală autonomă. Majoritatea acestor mutații activatoare apar la nivelul domeniului transmembranar al receptorului. Se crede că acestea simulează modificările conformaționale induse de legarea TSH sau a imunoglobulinelor tireostimulatoare (TSI – *thyroid stimulating immunoglobulins*) din boala Graves. Mutațiile activatoare ale R-TSH pot fi și somatice, ducând la selecția clonală și proliferarea celulei foliculare afectate, precum și la apariția de noduli tiroidieni funcționali autonomi (vezi mai jos).

Alți factori care influențează sinteza și eliberarea hormonilor

Deși TSH reprezintă principalul factor implicat în reglarea dezvoltării și a funcției tiroidei, sinteza hormonală este influențată și de diverși factori de creștere, majoritatea produși local în glanda tiroidă. Printre aceștia se numără factorul de creștere insulin-like I (IGF-1), EGF (factorul de creștere epidermal), TGF-β (factorul de creștere și transformare β), endotelinele și diverse citokine. Rolul cantitativ al acestor factori nu este bine cunoscut, dar aceștia joacă un rol important în diverse stări patologice. De exemplu, în acromegalie nivelul crescut al hormonului de creștere și al IGF-I se asociază cu gușă și predispoziție pentru gușa multinodulară (GMN). Unele citokine și interleukine (IL) produse în afecțiunile tiroidiene autoimune duc la hiperplazia tiroidei, în timp ce altele determină apoptoză. Deficitul de iod determină creșterea fluxului sangvin tiroidian și a densității NIS, ducând la o captare mai eficientă a iodului. Excesul de iod inhibă tranzitor organificarea iodului la nivelul tiroidei, un fenomen cunoscut sub numele de *efect Wolff-Chaikoff*. La persoanele cu o tiroidă normală, glanda scapă de sub acest efect inhibitor și organificarea revine la normal; totuși, la pacienții cu afecțiuni tiroidiene autoimune, efectul supresor al nivelului crescut de iod poate persista.

TRANSPORTUL ȘI METABOLIZAREA HORMONILOR TIROIDIENI

Proteinele serice transportoare

Tiroida secretă cam de douăzeci de ori mai mult T_4 decât T_3 (**Tabelul 4-2**). Ambii hormoni se leagă de proteine plasmatice, cum ar fi globulina transportoare de tiroxină (TBG – thyroxine binding globulin), transtiretina (TTR, denumită în trecut prealbumina transportoare de tiroxină), și albumina. Proteinele transportoare plasmatice determină creșterea cantității de hormoni circulanți, reduc clearance-ul hormonilor și pot influența aportul hormonal la nivelul anumitor țesuturi. Concentrația TBG este relativ scăzută (1-2 mg/dL), dar datorită afinității foarte mari pentru hormonii tiroidieni ($T_4 > T_3$), ea transportă aproximativ 80% dintre hormonii legați de proteine. Albumina are o afinitate relativ scăzută pentru hormonii tiroidieni, dar are o concentrație plasmatică mare (aproximativ 3,5 g/dL), și leagă aproximativ 10% din T_4 și 30% din T_3. TTR transportă aproximativ 10% din T_4, dar foarte puțin T_3.

Ținând cont de efectul tuturor proteinelor transportoare, putem spune că aproximativ 99,98% din T_4 și 99,7% din T_3 sunt legate de proteine. Deoarece T_3 este legat mai slab decât T_4, cantitatea de T_3 nelegat este mai mare decât cantitatea de T_4, deși cantitatea totală de T_3 seric este mai mică. Concentrațiile hormonilor nelegați, sau liberi, sunt de aproximativ 2×10^{-11} *M* pentru T_4 și de aproximativ 6×10^{-12} *M* pentru T_3, ceea ce corespunde aproximativ constantelor de legare de receptori ale hormonilor tiroidieni (vezi mai jos). Se consideră că hormonii liberi sunt cei care îndeplinesc rolurile tisulare, deși descoperirea megalinei, un transportor intracelular al hormonilor steroidieni legați de proteine, ridică ipoteza existenței unor sisteme de

TABELUL 4-2

CARACTERISTICILE T_4 ȘI T_3 CIRCULANȚI

PROPRIETATEA HORMONULUI	T_4	T_3
Concentrația serică		
Hormon total	8 µg/dL	0,14 µg/dL
Procentul de hormon liber	0,02%	0,3%
Hormon liber (nelegat)	21×10^{-12} *M*	6×10^{-12} *M*
Timp de înjumătățire	7 zile	0,75 zile
Procentul secretat direct de tiroidă	100%	20%
Rata de producere, inclusiv conversia periferică	90 µg/zi	32 µg/zi
Procentul de hormon intracelular	aproximativ 20%	aproximativ 70%
Potența metabolică relativă	0,3	1
Legarea de receptor	10^{-10} *M*	10^{-11} *M*

transport diferite pentru hormonii legați sau liberi. Totuși, mecanismele homeostatice care reglează axa tiroidiană au ca scop menținerea unei concentrații serice normale de hormoni liberi.

Anomaliile proteinelor transportoare ale hormonilor tiroidieni

Există o serie de anomalii moștenite sau dobândite care pot afecta proteinele transportoare ale hormonilor tiroidieni. Deficitul de TBG X-linkat se asociază cu niveluri foarte scăzute ale T_4 și T_3 totale. Totuși, deoarece nivelul hormonilor liberi este normal, pacienții sunt eutiroidieni și nivelul TSH este normal. Este important ca această afecțiune să fie recunoscută, pentru a nu se încerca normalizarea nivelului total de T_4, ceea ce duce la apariția tireotoxicozei și reprezintă un proces inutil, datorită clearance-ului rapid al hormonilor în absența TBG. Estrogenii determină creșterea nivelului TBG, prin creșterea gradului de sialilare și scăderea clearance-ului TBG. Prin urmare, la femeile însărcinate sau care iau contraceptive cu estrogeni, creșterea TBG determină creșterea T_4 și T_3 totale; totuși, nivelul T_4 și T_3 liberi este normal. Acest lucru explică de ce femeile cu hipotiroidism necesită creșterea dozei de L-tiroxină atunci când nivelul TBG crește din cauza sarcinii sau a tratamentului cu estrogeni. Există mutații ale TBG, ale TTR sau ale albuminei care cresc afinitatea pentru T_4 și/sau T_3 și determină afecțiuni cunoscute sub numele de *hipertiroxinemie eutiroidiană* sau *hipertiroxinemie familială disalbuminemică* (**Tabelul 4-3**). Aceste afecțiuni duc la creșterea T_4 și/sau a T_3 total, în timp ce nivelul hormonilor liberi este normal. Agregarea familială a afecțiunii și faptul că nivelul TSH este normal mai degrabă decât scăzut ar trebui să sugereze acest diagnostic. Nivelul hormonilor liberi (dozat prin dializă, în mod ideal) este normal în hipertiroxinemia familială disalbuminemică. Diagnosticul poate fi confirmat prin teste care măsoară afinitatea hormonului radiomarcat pentru diferite proteine transportoare sau prin analiza secvenței ADN a genelor proteinelor transportoare anormale.

Unele medicamente, cum ar fi salicilații sau salsalatul, pot determina disocierea hormonilor tiroidieni de pe proteinele transportoare serice. Deși aceste medicamente pot determina o tulburare tranzitorie a axei tiroidiene prin creșterea nivelului hormonilor tiroidieni liberi, TSH va scădea până la atingerea unui nou nivel de echilibru, restabilindu-se astfel eutiroidismul. Există, de asemenea, unii factori serici care apar în bolile acute și care pot disocia hormonii tiroidieni de pe proteinele transportoare (vezi „Sindromul bolii eutiroidiene“, mai jos).

TABELUL 4-3

AFECȚIUNI ASOCIATE CU HIPERTIROXINEMIA EUTIROIDIANĂ

AFECȚIUNE	CAUZĂ	TRANSMITERE	CARACTERISTICI
Hipertiroxinemia familială disalbuminemică	Mutații ale albuminei, de obicei R218H	AD	T_4 crescut T_4 liber normal Rareori T_3 crescut
TBG			
Exces moștenit	Creșterea sintezei de TBG	XL	T_4, T_3 totale crescute T_4, T_3 libere normal
Exces dobândit	Medicamente (estrogeni), sarcină, ciroză, hepatită	Dobândit	T_4, T_3 totale crescute T_4, T_3 liber normal
Transtiretină[a]			
Exces	Tumori ale pancreasului endocrin	Dobândit	De obicei T_4, T_3 normale
Mutații	Creșterea afinității pentru T_4 sau T_3	AD	T_4, T_3 totale crescute T_4, T_3 libere normale
Medicamente : propranolol, ipodat, acid lopanoid, amiodaronă	Scăderea conversiei $T_4 \rightarrow T_3$	Dobândit	T_4 crescut T_3 scăzut TSH normal sau scăzut
Sindromul bolii eutiroidiene	Afecțiuni acute, mai ales boli psihice	Dobândit	T_4 liber crescut tranzitor TSH scăzut T_4 și T_3 pot fi și scăzute (vezi textul)
Rezistența la hormonii tiroidieni	Mutații ale subunității ß a receptorului pentru hormonii tiroidieni	AD	T_4, T_3 liberi crescuți TSH normal sau crescut Clinic, tireotoxicoză la unii pacienți

[a] Cunoscută și ca prealbumina transportoare de tiroxină, TBPA.
Abrevieri: AD, autozomal dominant; TBG, globulina transportoare de tiroxină; TSH, hormonul tireotrop; XL, X-linkat.

Deiodinazele

T_4 poate fi considerat un precursor al hormonului mai activ T_3. T_4 este convertit enzimatic la T_3 de către deiodinaze (Fig. 4-1). Deiodinaza I, localizată în principal la nivelul tiroidei, al ficatului și al rinichilor, are o afinitate relativ redusă pentru T_4. Deiodinaza II are o afinitate mai mare pentru T_4 și este localizată preponderent la nivelul hipofizei, al creierului, al adipocitelor brune și al glandei tiroide. Expresia deiodinazei II permite controlul local al concentrației T_3, o proprietate care poate fi importantă în cazul tratamentului de substituție cu levotiroxină (T_4). Deiodinaza II este reglată de asemenea de hormonii tiroidieni; hipotiroidismul are efect inductor asupra enzimei, ducând la creșterea conversiei $T_4 \rightarrow T_3$ în țesuturi precum creierul și hipofiza.

Conversia $T_4 \rightarrow T_3$ este inhibată de repausul alimentar, afecțiunile sistemice sau traumatismele acute, substanțele de contrast orale și o serie de medicamente (de exemplu, propiltiouracil, propranolol, amiodaronă, glucocorticoizi). Deiodinaza III inactivează T_4 și T_3 și reprezintă cea mai importantă sursă de revers T_3 (rT_3). Hemangioamele gigantice care exprimă T_3 sunt o cauză rară de hipotiroidism la copii.

ROLUL HORMONILOR TIROIDIENI

Transportul hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni circulanți ajung în celule prin difuziune pasivă și prin transportorul monocarboxilat 8 (MCT8). Mutațiile genei MCT8 au fost identificate la pacienții cu retard psihomotor X-linkat și disfuncții tiroidiene (T_4 scăzut, T_3 crescut și TSH crescut). După intrarea în celule, hormonii tiroidieni acționează în primul rând prin intermediul receptorilor nucleari, deși ei au și acțiune nongenomică, declanșând și răspunsuri enzimatice la nivelul membranei celulare și al mitocondriilor.

Receptorii nucleari ai hormonilor tiroidieni

Receptorii tiroidieni se leagă cu afinitate crescută de *receptorii nucleari pentru hormonii tiroidieni (RT)* α *și* β. În majoritatea țesuturilor sunt exprimați ambii receptori, RTα și RTβ, dar proporția relativă variază în funcție de organ; RTα predomină la nivelul creierului, al rinichilor, al gonadelor, al mușchilor și al inimii, în timp ce expresia RTβ este relativ crescută în hipofiză și ficat. În cazul ambilor receptori există un splicing selectiv al genelor, care duce la apariția unor izoforme specifice. Izoenzima RTβ2, care prezintă un capăt aminoterminal unic, este exprimată selectiv la nivelul hipofizei și al hipotalamusului, unde este implicată în reglarea prin feedback a axei tiroidiene (vezi mai sus). Izoforma RTα2 conține un capăt carboxiterminal unic, care face imposibilă legarea hormonilor tiroidieni; ar putea avea rolul de a bloca acțiunea altor izoforme ale RT.

RT conțin un domeniu central de legare la ADN și un domeniu carboxiterminal de care se atașează ligandul. Receptorii se leagă de secvențe ADN specifice, numite *elemente de răspuns la hormonii tiroidieni (TRE)*, aflate în regiunea promotor a genelor țintă (Fig. 4-4). Receptorii se leagă sub formă de homodimeri sau, mai frecvent, de heterodimeri cu receptorii X pentru acidul retinoic (RXR) (Cap. 1). Receptorul activat poate să stimuleze transcrierea genei (de exemplu, lanțul greu α al miozinei) sau să inhibe transcrierea (de exemplu, gena subunității β a TSH), în funcție de natura elementelor reglatoare ale genei țintă.

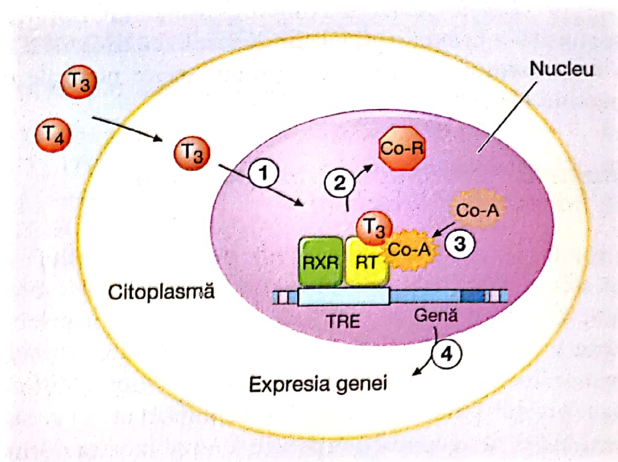


FIGURA 4-4
Mecanismul de acțiune a receptorilor hormonilor tiroidieni. Receptorul pentru hormonii tiroidieni (RT) și receptorul X pentru acidul retinoic (RXR) formează heterodimeri care se leagă în mod specific de elementele de răspuns la hormonii tiroidieni (TRE) din regiunea promotor a genelor țintă. În absența hormonului, RT se leagă de proteine co-represoare (CoR) care inhibă expresia genei. Numerele se referă la o serie de reacții care apar în ordine ca răspuns la acțiunea hormonilor tiroidieni: (1) T_4 sau T_3 ajung în nucleu ; (2) legarea T_3 duce la disocierea RT de Co-R; (3) receptorul cuplat cu T_3 atrage coactivatori (CoA); (4) modificarea expresiei genice.

Receptorii tiroidieni (T_3 și T_4) se leagă de RTα și RTβ cu aceeași afinitate. Există totuși diferențe structurale la nivelul domeniilor de legare ale hormonilor, care oferă posibilitatea sintezei unor agoniști sau antagoniști specifici pentru fiecare receptor. T_3 se leagă cu o afinitate de 10-15 ori mai mare decât T_4, ceea ce explică potența hormonală crescută. Deși tiroida produce mai mult T_4 decât T_3, receptorii sunt ocupați în cea mai mare parte de T_3, datorită conversiei $T_4 \rightarrow T_3$ în țesuturile periferice, a biodisponibilității plasmatice mai mari a T_3 și a afinității crescute pentru T_3 a receptorilor. După legarea de RT, hormonii tiroidieni induc modificări conformaționale ale receptorilor care influențează interacțiunea acestora cu factorii de transcriere accesori. Atunci când hormonii tiroidieni nu sunt legați, aporeceptorii se leagă de proteine co-represoare care inhibă transcrierea genelor. Legarea hormonului duce la disocierea co-represorului și permite recrutarea unor coactivatori care stimulează transcrierea. Descoperirea interacțiunii RT cu co-represorii a permis înțelegerea faptului că, în absența

legării hormonale, RT inhibă expresia genică. Prin urmare, deficitul hormonal are un efect profund asupra expresiei genice, deoarece determină reprimarea unor gene, pe lângă dispariția stimulării induse de hormoni. Acest concept a fost confirmat de descoperirea că deleția țintită a genei pentru RT la șoareci are manifestări fenotipice mai reduse decât deficitul hormonal.

Rezistența la hormonii tiroidieni

Rezistența la hormonii tiroidieni (RHT) reprezintă o afecțiune transmisă autozomal dominant, caracterizată printr-un nivel crescut al hormonilor tiroidieni și un nivel al TSH crescut sau în mod inadecvat normal. Persoanele cu RHT nu prezintă de obicei semne sau simptome de hipotiroidism, deoarece rezistența hormonală este parțială și este compensată de creșterea nivelului hormonilor tiroidieni. Printre manifestările clinice se numără guşa, deficitul de atenție, scăderea ușoară a coeficientului de inteligență, maturizarea întârziată a scheletului, tahicardia și afectarea răspunsului metabolic la hormonii tiroidieni.

RTH este cauzat de mutații ale genei RTβ. Aceste mutații, localizate la nivelul anumitor regiuni ale domeniului de legare al hormonului, duc la pierderea funcției receptorului. Totuși, deoarece receptorii mutanți păstrează capacitatea de a dimeriza cu RXR, de a se atașa de ADN și a recruta proteine corepresoare, ei funcționează ca antagoniști pentru restul receptorilor normali RTβ și RTα. Această capacitate, numită „dominanță negativă", explică modul de transmitere autozomal dominant al afecțiunii. Acest diagnostic trebuie suspectat atunci când nivelul hormonilor tiroidieni liberi este crescut, fără ca TSH-ul să fie scăzut. Și alți membri ai familiei afectați prezintă anomalii hormonale similare, deși la 20% dintre pacienți mutațiile RTβ apar spontan. Diagnosticul de certitudine este stabilit prin analiza secvenței ADN a genei RTβ. Diagnosticul diferențial al RHT se face cu celelalte cauze de sindrom eutiroidian (de exemplu, hipertiroidia disalbuminemică familială) și secreția inadecvată de TSH de către un adenom hipofizar secretant (Cap. 2). Majoritatea pacienților nu necesită nici un tratament; stabilirea acestui diagnostic este importantă pentru evitarea tratamentului necorespunzător al unui hipertiroidism greșit diagnosticat și pentru recomandarea consilierii genetice.

EXAMEN FIZIC

Pe lângă examinarea glandei tiroide propriu-zise, examenul fizic ar trebui să cuprindă căutarea semnelor de distiroidism și manifestările extratiroidiene, cum ar fi oftalmopatia și dermopatia (vezi mai jos). Examinarea regiunii cervicale începe prin inspecția din față și din profil, cu pacientul așezat, căutându-se orice cicatrici postoperatorii, formațiuni tumorale vizibile sau vene dilatate. Tiroida poate fi palpată cu ambele mâini, din spate sau stând cu fața la pacient, folosind policele pentru a palpa fiecare lob. Este mai bine să folosim o combinație a acestor metode, mai ales atunci când nodulii sunt mici. Gâtul pacientului ar trebui să fie în flexie ușoară, pentru a se relaxa mușchii regiunii cervicale. După localizarea cartilajului cricoid se poate palpa istmul, iar lateral de el fiecare lob (în mod normal lobul drept este ușor mai voluminos decât stângul). Consistența tiroidei poate fi apreciată mai bine dacă cerem pacientului să înghită puțină apă, deoarece glanda se deplasează sub degetele examinatorului.

Aspectele care trebuie evaluate sunt mărimea, consistența, prezența nodulilor și orice zonă dureroasă sau imobilă. Ar trebui estimată mărimea glandei (în mod normal, 12-20 g); un desen reprezintă adesea cea mai bună metodă de a consemna rezultatele. Ecografia reprezintă totuși metoda de elecție pentru aprecierea exactă a dimensiunilor tiroidei. Trebuie notate de asemenea mărimea, localizarea și consistența oricăror noduli. Un suflu tiroidian indică vascularizație crescută, cum se întâmplă în caz de hipertiroidism. Dacă marginile inferioare ale lobilor tiroidieni nu se palpează bine, poate fi vorba de o gușă plonjantă, retrosternală. O gușă plonjantă voluminoasă poate determina distensii venoase cervicale și dispnee, mai ales la ridicarea brațelor (semnul Pemberton). În cazul oricărei formațiuni tumorale localizate deasupra tiroidei, pacientul ar trebui pus să scoată limba, deoarece chisturile de canal tireoglos se deplasează cranial. Examinarea glandei tiroide nu este completă fără căutarea unor limfadenopatii supraclaviculare sau cervicale.

INVESTIGAȚII DE LABORATOR

Dozarea hormonilor tiroidieni

Sensibilitatea și specificitatea crescute ale testelor pentru dozarea TSH au îmbunătățit considerabil evaluarea funcției tiroidiene prin probe de laborator. Deoarece nivelul TSH se modifică permanent drept răspuns la variațiile T_4 și T_3, o abordare logică a evaluării funcției tiroidiene este de a determina mai întâi dacă TSH este scăzut, normal sau crescut. Cu foarte rare excepții (vezi mai jos), un nivel normal al TSH exclude o anomalie primară a funcției tiroidiene. Acest algoritm depinde de dozarea TSH prin teste imunologice cu chemiluminiscență (ICMA), care sunt destul de sensibile pentru a distinge între limita inferioară a normalului și valorile scăzute care apar în tireotoxicoză. Testele cu sensibilitate foarte ridicată (de generația a patra) pot detecta niveluri ale TSH $\leq$ 0,004 mU/L, dar în practică sunt suficiente teste care pot detecta TSH $\leq$ 0,1 mU/L. Disponibilitatea pe scară largă a ICMA a făcut ca testul de provocare cu TRH să iasă din uz, deoarece absența creșterii TSH după un bolus intravenos de 200-400 μg TRH are aceeași semnificație ca un TSH bazal scăzut, măsurat prin ICMA.

Descoperirea unui nivel anormal al TSH trebuie urmată de dozarea nivelului circulant al hormonilor tiroidieni, pentru confirmarea diagnosticului de hipertiroidism (TSH scăzut) sau hipotiroidism (TSH crescut). Pentru T_4 și T_3 serice totale sunt disponibile teste radioimunologice. Un procent

foarte mare din T_4 și T_3 este legat de protenine serice și există numeroși factori (boli, medicamente, factori genetici) care pot influența legarea de proteine. Este util, prin urmare, să se dozeze nivelul hormonilor liberi, sau nelegați, care reprezintă fracțiunea cu activitate biologică. Există două metode directe pentru măsurarea *hormonilor tiroidieni liberi*: (1) competiția dintre hormonii tiroidieni liberi și T_4 radiomarcat (sau un analog) pentru legarea de un anticorp în fază solidă, și (2) separarea fizică a fracțiunii hormonilor liberi prin ultracentrifugare sau dializă de echilibru. Deși primele teste imunologice folosite pentru dozarea hormonilor liberi puteau prezenta artefacte, testele mai noi obțin rezultate concordante cu metodele fizice prin separație, mai dificile din punct de vedere tehnic și mai scumpe. O metodă indirectă pentru estimarea nivelului hormonilor liberi este calcularea indexului de T_3 liber sau T_4 liber în funcție de concentrația T_4 sau T_3 total și *rata de legare a hormonilor tiroidieni*. Aceasta este determinată prin *testul de captare a T_3 cu rășină*, care apreciază distribuția T_3 radiomarcat între o rășină cu proprietăți absorbante și proteinele transportoare pentru hormonii tiroidieni neocupate din probă. Legarea T_3 radiomarcat de rășină crește atunci când numărul de situsuri de legare neocupate de pe proteinele transportoare scade (de exemplu, deficit de TBG) sau crește cantitatea de hormon tiroidian liber din probă; și scade în situațiile opuse. Produsul dintre rata de legare a hormonilor tiroidieni și T_3 sau T_4 total reprezintă indexul de T_3 sau T_4 liber. Acest index nu este influențat de valorile anormale ale hormonilor totali determinate de anomaliile proteinelor de transport.

Nivelul hormonilor tiroidieni totali este crescut atunci când TBG crește din cauza estrogenilor (sarcină, contraceptive orale, terapie hormonală, tamoxifen) și scăzut atunci când scade TBG (androgeni, sindrom nefrotic). Proteinele transportoare ale hormonilor tiroidieni pot fi modificate și din cauza unor afecțiuni genetice sau boli acute, iar diverse medicamente [fenitoina, carbamazepina, salicilații și antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)] pot influența legarea hormonilor tiroidieni de proteinele serice. Deoarece nivelul hormonilor liberi este normal, iar pacientul este eutiroidian în toate aceste situații, testele care determină nivelul hormonilor liberi sunt de preferat celor care dozează hormonii totali.

În majoritatea cazurilor, dozarea T_4 liber este suficientă pentru confirmarea diagnosticului de tireotoxicoză, dar 2-5% dintre pacienți prezintă doar creșterea nivelului T_3 (tireotoxicoză cu T_3). Prin urmare, la pacienții cu un TSH scăzut, dar un nivel normal al T_4 liber ar trebui dozat T_3.

Există o serie de situații în care folosirea TSH ca test de screening poate induce în eroare, mai ales fără o dozare simultană a T_4. Orice afecțiune nontiroidiană severă poate determina un nivel anormal al TSH (vezi mai jos). Deși hipotiroidismul reprezintă cea mai frecventă cauză de creștere a nivelului TSH, printre cauzele mai rare se numără tumorile hipofizare secretante de TSH (Cap. 2), rezistența la hormonii tiroidieni și rezultate eronate ale testelor. Invers, un nivel scăzut al TSH, mai ales < 0,1 mU/L, este de obicei un semn de tireotoxicoză, dar poate apărea și în primul trimestru de sarcină (din cauza secreției de hCG), după tratamentul hipertiroidismului (deoarece secreția TSH poate rămâne scăzută timp de câteva luni) sau datorită unor medicamente (de exemplu, doze mari de glucocorticoizi sau dopamină). Este important de reținut că hipotiroidismul secundar unor afecțiuni hipotalamo-hipofizare se asociază cu un nivel variabil al TSH (de la scăzut până la normal spre limita superioară), discordant cu nivelul scăzut al T_4. Prin urmare, *dozarea TSH nu ar trebui folosită pentru evaluarea funcției tiroidiene* la pacienții cu afecțiuni hipofizare cunoscute sau suspectate.

Testele care apreciază efectele excesului sau ale deficitului hormonilor tiroidieni asupra organelor țintă, cum ar fi estimarea ratei metabolismului bazal, reflexograma sau dozarea colesterolului seric, nu sunt utile pentru aprecierea clinică a funcției tiroidiene.

Teste pentru determinarea etiologiei disfuncției tiroidiene

Afecțiunile tiroidiene autoimune pot fi diagnosticate cel mai ușor prin dozarea anticorpilor serici anti-TPO (ATPO) sau anti-Tg. Deoarece anticorpii anti-Tg apar rareori izolați, este suficientă dozarea ATPO. Aproximativ 5-15% dintre femeile eutiroidiene și până la 2% dintre bărbații eutiroidieni prezintă ATPO; acești indivizi prezintă un risc crescut de a face disfuncții tiroidiene. Aproape toți pacienții cu hipotiroidism de cauză autoimună și până la 80% dintre cei cu boală Graves prezintă ATPO, de obicei în titruri mari.

TSI reprezintă anticorpi întâlniți în boala Graves, care stimulează receptorii pentru TSH. Ei pot fi dozați prin teste pe animale sau indirect prin teste pentru imunoglobuline care inhibă legarea TSH (TBII) ce măsoară legarea anticorpului de receptori. Principala utilitate a acestor teste este detectarea tireotoxicozei neonatale, cauzate de nivelul crescut al TSI în sângele matern în ultimul trimestru de sarcină.

Nivelul seric al Tg este crescut în toate cazurile de hipertiroidism, cu excepția *tireotoxicozei factitia*, cauzate de autoadministrarea de hormoni tiroidieni. Nivelul Tg atinge valori mari în special în tiroidite, din cauza distrugerii țesutului tiroidian cu eliberarea de Tg. Totuși, dozarea Tg este folosită în principal pentru urmărirea pacienților cu cancer tiroidian. După tiroidectomie totală și radioablație, nivelul Tg ar trebui să fie nedetectabil; un nivel detectabil al Tg indică rezecție incompletă sau recurența cancerului.

Radioiodocaptarea și scintigrafia tiroidiană

Glanda tiroidă captează în mod selectiv izotopi radioactivi ai iodului (I^{123}, I^{125}, I^{131}) și Tc^{99m} pertehnectat, ceea ce permite efectuarea de scintigrafii tiroidiene și aprecierea cantitativă a procentului de captare a trasorului radioactiv.

În boala Graves, scintigrafia arată o glandă mărită de volum, cu o captare crescută a trasorului, distribuită omogen. Adenoamele toxice apar sub forma unor zone delimitate de captare crescută, cu scăderea captării în restul glandei.

În GMN toxică, glanda apare mărită de volum, adesea cu o structură neomogenă, și există numeroase zone de captare crescută sau scăzută a trasorului. Tiroidita subacută se însoțește de o captare foarte scăzută, din cauza afectării celulelor foliculare și a nivelului scăzut de TSH. Tireotoxicoza factitia se asociază de asemenea cu o captare scăzută.

Deși folosirea puncției cu ac subțire a dus la scăderea importanței scintigrafiei tiroidiene pentru evaluarea nodulilor tiroidieni solitari, caracteristicile funcționale ale nodulilor tiroidieni au o oarecare importanță prognostică. Așa-numiții noduli reci, care prezintă captare scăzută a trasorului, sunt de obicei benigni. Totuși, acești noduli au un risc mai mare de a fi maligni (aproximativ 5-10%) decât așa-numiții noduli calzi, care nu sunt aproape niciodată maligni.

Scintigrafia tiroidiană este folosită și pentru urmărirea cancerului tiroidian. După tiroidectomie și ablație folosind I^{131}, captarea iodului radioactiv în loja tiroidiană este scăzută, ceea ce permite detectarea metastazelor cancerului tiroidian, care păstrează capacitatea de a transporta iodul. Se folosesc de obicei scintigrafii ale întregului corp („whole-body") cu 111-185 MBq (3-5 mCi) de I^{131}, după întreruperea administrării de hormoni tiroidieni pentru a permite creșterea nivelului TSH sau după administrarea de TSH uman recombinant.

Ecografia tiroidiană

Ecografia este folosită din ce în ce mai des pentru detectarea nodulilor tiroideni, fapt datorat limitelor examenului fizic și progreselor tehnice din domeniul ecografiei. Folosind sonde de 10 Mhz, rezoluția spațială și calitatea imaginii sunt excelente, permițând detectarea nodulilor și a chisturilor > 3 mm. Pe lângă detectarea nodulilor tiroidieni, ecografia este utilă pentru monitorizarea lor și ghidarea aspirării leziunilor chistice. Ghidajul ecografic al puncțiilor cu ac subțire duce la scăderea numărului probelor necorespunzătoare. Ecografia este folosită și pentru evaluarea cancerului tiroidian recurent, permițând și aprecierea eventualelor metastaze în ganglionii cervicali.

HIPOTIROIDISMUL

Deficitul de iod rămâne cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului la nivel global. În zonele fără deficit de iod, tiroidita autoimună (tiroidita Hashimoto) și cauzele iatrogene (tratamentul hipertiroidismului) reprezintă cauzele cele mai frecvente (Tabelul 4-4).

HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL

Epidemiologie

Hipotiroidismul apare la 1 din 4 000 de nou-născuți. Poate fi tranzitor, mai ales dacă mama prezintă anticorpi care blochează R-TSH sau a primit antitiroidiene de sinteză, dar în majoritatea cazurilor este vorba de hipotiroidism permanent. Hipotiroidismului neonatal este cauzat de disgenezia tiroidiană în 80-85% dintre cazuri, de defecte

TABELUL 4-4

CAUZELE HIPOTIROIDISMULUI
Primare
Afecțiuni autoimune: tiroidita Hashimoto, tiroidita atrofică
Iatrogen: tratamentul cu I^{131}, tiroidectomia totală sau subtotală, radioterapie în regiunea cervicală pentru limfom sau cancer
Medicamente: administrarea excesivă de iod (inclusiv prin substanțe de contrast iodate și amiodaronă), litiu, antitiroidiene de sinteză, acid p-aminosalicilic, interferon-α și alte citokine, aminoglutetimida
Hipotiroidism congenital: agenezie sau ectopie a tiroidei, dishormonogeneză, mutații ale receptorului pentru TSH
Deficit de iod
Boli infiltrative: amiloidoză, sarcoidoză, hemocromatoză, sclerodermie, cistinoză, tiroidită Riedel
Hiperexpresia deiodinazei 3 la nivelul hemangioamelor, la copii
Tranzitorii
Tiroidită indoloră, incluzând tiroidita postpartum
Tiroidită subacută
Sistarea tratamentului cu tiroxină la pacienții cu tiroidă intactă
După tratamentul cu I^{131} sau tiroidectomie subtotală pentru boala Graves
Secundare
Insuficiență hipofizară: tumori, intervenții chirurgicale sau radioterapie hipofizară, boli infiltrative, sindrom Sheehan, traumatisme, forme genetice de deficite plurihormonale
Deficit izolat de TSH sau TSH inactiv
Tratament cu bexaroten
Afecțiuni hipotalamice: tumori, traumatisme, boli infiltrative, idiopatic

Abrevieri: TSH, hormon tireotrop.

moștenite ale sintezei hormonilor tiroidieni în 10-15% și de anticorpi anti-R-TSH în 5%. Anomaliile congenitale sunt de două ori mai frecvente la fete. Se descoperă din ce în ce mai multe mutații care determină hipotiroidism congenital, dar majoritatea cazurilor rămân idiopatice (Tabelul 4-1).

Manifestări clinice

La naștere majoritatea copiilor par normali, < 10% fiind diagnosticați pe baza manifestărilor clinice, cum ar fi icterul neonatal prelungit, dificultăți de alimentare, hipotonie, macroglosie, întârzierea maturizării osoase și hernie ombilicală. Esențial este faptul că întârzierea instituirii tratamentului duce la afectare neurologică ireversibilă. Pot apărea și manifestările de hipotiroidism tipice adulților (Tabelul 4-5). În hipotiroidismul congenital se întâlnesc cu o frecvență de patru ori mai mare și alte malformații congenitale, mai ales cardiace.

Diagnostic și tratament

Din cauza consecințelor neurologice severe ale hipotiroidismului congenital netratat, au fost instituite programe de screening neonatal. Aceste programe se bazează de obicei pe dozarea TSH sau T_4 în sângele obținut prin puncție calcaneeană. După stabilirea diagnosticului, se inițiază tratamentul cu T_4 în doze de 10-15 μg/kg/zi, cu ajustarea atentă a dozei în funcție de nivelul TSH. Necesarul de T_4 este de obicei destul de mare în primul an de viață și pentru normalizarea TSH este nevoie de un nivel seric ridicat al T_4. Tratamentul precoce cu T_4 permite atingerea unui IQ normal, dar la pacienții cu hipotiroidism foarte sever în momentul diagnosticului sau cu tratament suboptimal pot apărea anomalii ușoare de dezvoltare neuropsihică.

TABELUL 4-5

SEMNE ȘI SIMPTOME DE HIPOTIROIDISM (ÎN ORDINEA DESCRESCĂTOARE A FRECVENȚEI)

Simptome	Semne
Fatigabilitate, astenie	Tegumente uscate și aspre, extremități periferice reci
Tegumente uscate	Aspect edemațiat al feței, al mâinilor și al picioarelor (mixedem)
Senzația de frig	Alopecie difuză
Căderea părului	Bradicardie
Dificultăți de concentrare și tulburări de memorie	Edeme periferice
Constipație	Prelungirea fazei de relaxare a reflexelor osteo-tendinoase
Creștere în greutate cu apetit scăzut	Sindrom de canal carpian
Dispnee	Serozite
Răgușeală	
Menoragie (ulterior oligomenoree sau amenoree)	
Parestezii	
Hipoacuzie	

HIPOTIROIDISMUL AUTOIMUN

Clasificare

Hipotiroidismul autoimun poate determina apariția gușei (tiroidita Hashimoto – tiroidită gușogenă) sau, în stadiile avansate ale bolii, cantitatea de țesut tiroidian rezidual poate fi minimă (*tiroidită atrofică*). Deoarece procesul autoimun duce la scăderea treptată a funcției tiroidiene, există o fază de echilibru în care creșterea nivelului TSH poate menține hormonii tiroidieni în limite normale. Deși unii pacienți pot prezenta simptome minore, acest stadiu este numit *hipotiroidism subclinic*. Ulterior, nivelul T_4 liber scade, iar nivelul TSH crește și mai mult; simptomele devin mai evidente în acest stadiu (de obicei, TSH > 10 mU/L), numit *hipotiroidism clinic* sau *hipotiroidism manifest*.

Epidemiologie

Incidența medie anuală a hipotiroidismului autoimun este de până la 4 la 1 000 pentru femei și 1 la 1 000 pentru bărbați. Este mai frecvent în unele populații, spre exemplu japonezii, probabil din cauza unor factori genetici și a dietei bogate în iod.

Vârsta medie în momentul diagnosticului este de 60 de ani și prevalența hipotiroidismului manifest crește odată cu vârsta. Hipotiroidismul sublinic apare la 6-8% dintre femei (10% dintre cele peste 60 ani) și 3% dintre bărbați. Riscul anual al unui pacient de a face hipotiroidism manifest este de aproximativ 4%, atunci când hipotiroidismul subclinic este însoțit de prezența ATPO.

Patogeneză

În tiroidita Hashimoto apar infiltrare limfocitară marcată a tiroidei, cu formarea de centre germinale, atrofia foliculilor tiroidieni însoțită de metaplazie oxifilă, dispariția coloidului și fibroză ușoară până la moderată. În tiroidita atrofică, fibroza este mult mai extinsă, infiltratul limfocitar mai redus și foliculii tiroidieni lipsesc aproape în totalitate. Tiroidita atrofică reprezintă stadiul final al evoluției tiroiditei Hashimoto, mai degrabă decât o afecțiune de sine stătătoare.

La fel ca în cazul majorității afecțiunilor autoimune, susceptibilitatea pentru hipotiroidismul autoimun este determinată de o asociere între factori genetici și factori de mediu, iar riscul de tiroidită Hashimoto sau boală Graves este crescut la frații persoanelor afectate. Polimorfismul HLA-DR reprezintă factorul de risc cel mai bine studiat pentru hipotiroidismul autoimun, mai ales HLA-DR3, -DR4 și –DR5 la caucazieni. Există, de asemenea, o asociere slabă între polimorfismul *CTLA-4*, o genă reglatoare a celulelor T și hipotiroidismul autoimun. Aceste asocieri genice sunt întâlnite, ambele, și în alte afecțiuni autoimune, mai ales diabetul zaharat tip 1, boala Addison, anemia pernicioasă și vitiligo (Cap. 23). Polimorfismul HLA-DR și *CTLA-4* sunt responsabile de aproximativ jumătate dintre cazurile de susceptibilitate genetică pentru hipotiroidismul

autoimun. Rămân să fie identificate restul genelor implicate. O genă de pe cromozomul 21 ar putea fi responsabilă de asocierea dintre hipotiroidismul autoimun și sindromul Down. Prevalența mai mare a afecțiunilor tiroidiene autoimune în rândul femeilor se datorează probabil efectelor hormonilor sexuali feminini asupra răspunsului imun, dar ar putea fi vorba și de un factor genetic localizat pe cromozomul X, ceea ce ar explica prevalența crescută a hipotiroidismului autoimun în sindromul Turner. În prezent nu se cunosc prea bine factorii de mediu care determină o susceptibilitate crescută. Un aport crescut de iod ar putea crește riscul de hipotiroidism autoimun prin efecte imunologice sau toxicitate tiroidiană directă. Nu există dovezi convingătoare că infecțiile ar juca vreun rol, cu excepția rubeolei congenitale, în care există o frecvență crescută a hipotiroidismului autoimun. Tiroidita virală nu determină creșterea riscului de afecțiuni tiroidiene autoimune.

Infiltratul limfocitar tiroidian din hipotiroidismul autoimun este alcătuit din celule CD4+ și CD8+, precum și limfocite B. Distrugerea celulelor tiroidiene este mediată în primul rând de limfocitele T citotoxice CD8+, care distrug celulele țintă prin necroză celulară indusă de perforine sau prin apoptoză indusă de granzimele B. În plus, sinteza locală de citokine de către limfocitele T, de exemplu factorul de necroză tumorală (TNF), IL-1 și interferon-γ (IFN-γ) poate crește susceptibilitatea celulelor tiroidiene pentru apoptoza mediată de receptori precum Fas, activați de liganzii corespunzători de pe limfocitele T. Aceste citokine afectează funcția tiroidiană și în mod direct și induc expresia altor molecule proinflamatorii de către celulele tiroidiene însele, cum ar fi citokinele, moleculele HLA clasa I și II, moleculele de adeziune, CD40 și oxidul nitric. Administrarea unor doze mari de citokine în scop terapeutic (mai ales IFN-α) se asociază cu creșterea incidenței tiroiditei autoimune, probabil prin mecanisme similare celor implicate în tiroiditele sporadice.

Anticorpii anti-Tg și anti-TPO reprezintă markeri utili de autoimunitate tiroidiană, dar în patogeneză au doar un rol secundar, limitat la amplificarea unui răspuns autoimun aflat deja în desfășurare. Anticorpii anti-TPO fixează complementul și în hipotiroidismul autoimun există în tiroidă complexe de atac membranare. Totuși, pasajul transplacentar al anticorpilor anti-TPO sau anti-Tg nu are niciun efect asupra tiroidei fetale, ceea ce sugerează că pentru inițierea atacului autoimun asupra tiroidei este necesară implicarea limfocitelor T.

Până la 20% dintre pacienții cu hipotiroidism autoimun prezintă anticorpi anti R-TSH, care, spre deosebire de TSI, nu determină activarea receptorilor, ci doar împiedică legarea TSH. Prin urmare, acești anticorpi blocanți ai R-TSH determină hipotiroidism și, mai ales la pacienții asiatici, atrofie tiroidiană. Pasajul transplacentar al anticorpilor poate determina hipotiroidism neonatal tranzitor. Foarte rar, pacienții pot prezenta un amestec de TSI și anticorpi blocanți ai R-TSH, iar funcția tiroidiană poate oscila între hipo- și hipertiroidism, în funcție de anticorpii dominanți. Evoluția bolii acestor pacienți este foarte greu de prezis și funcția tiroidiană trebuie monitorizată atent. Există teste care pot evidenția proprietatea anticorpilor blocanți ai R-TSH de a diminua efectul de creștere a concentrației AMP ciclic al TSH în culturi de celule care exprimă R-TSH, dar aceste teste sunt dificil de efectuat. Testele care cuantifică legarea anticorpilor de receptor prin competiția cu TSH radiomarcat (TBII - imunoglobuline inhibitorii care leagă TSH - *TSH binding inhibiting imunoglobulins*) nu pot diferenția între TSI și anticorpii blocanți ai R-TSH, dar un rezultat pozitiv la un pacient cu hipotiroidism sporadic este un argument puternic pentru prezența anticorpilor blocanți. Folosirea acestor teste nu influențează conduita terapeutică de obicei, deși pot fi utile pentru identificarea cauzei hipotiroidismului neonatal tranzitor.

Manifestări clinice

Principalele manifestări clinice ale hipotiroidismului sunt prezentate în tabelul 4-5. Debutul este de obicei insidios și pacienții pot deveni conștienți de simptomatologie doar la restabilirea eutiroidismului. Pacienții cu tiroidită Hashimoto se pot prezenta la medic din cauza gușei, mai degrabă decât a simptomelor. Gușa poate să nu fie foarte voluminoasă, dar este de obicei neregulată și de consistență fermă. Adesea se poate palpa lobul piramidal, în mod normal un vestigiu al ductului tireoglos. Tiroidita Hashimoto necomplicată determină foarte rar durere.

Pacienții cu tiroidită atrofică sau tiroidită Hashimoto în stadii avansate prezintă semne și simptome de hipotiroidism. Tegumentele sunt uscate, transpirația este redusă, epidermul se subțiază și apare hiperkeratoza stratului cornean. Cantitatea crescută de glicozaminoglicani din derm reține apa, determinând îngroșarea pielii fără godeu (*mixedem*). Aspectul tipic este de față pufoasă, cu edem palpebral și edem pretibial care nu lasă godeu (**Fig. 4-5**). Pacienții sunt palizi, adesea cu o nuanță gălbuie din cauza acumulării de caroten. Creșterea unghiilor este încetinită și părul este uscat, friabil, dificil de pieptănat și cade ușor. Pe lângă alopecia difuză, apare subțierea sprâncenelor în treimea externă, deși acest semn nu este specific hipotiroidiei.

Alte manifestări frecvente sunt constipația și creșterea ponderală (în ciuda apetitului scăzut). În ciuda concepției populare, creșterea în greutate este modestă și este determinată în principal de retenția hidrică în țesuturile mixedematoase. Libidoul scade la ambele sexe și în bolile cu evoluție îndelungată pot apărea oligomenoreea sau amenoreea, dar și menoragia este frecventă. Fertilitatea este scăzută, iar numărul avorturilor spontane crește. Nivelul prolactinei este adesea ușor crescut (Cap. 2), ceea ce contribuie la scăderea libidoului și a fertilității și poate determina galactoree.

Contractilitatea miocardică și frecvența cardiacă sunt reduse, ducând la scăderea debitului cardiac și bradicardie. Creșterea rezistenței periferice poate determina hipertensiune, mai ales diastolică. Debitul sangvin către tegumente



FIGURA 4-5
Faciesul în hipotiroidism. Observați ochii umflați și tegumentele îngroșate, palide.

scade, iar extremitățile sunt reci. Până la 30% dintre pacienți pot prezenta revărsat lichidian pericardic, dar acest lucru afectează rareori funcția cardiacă. Deși au fost evidențiate modificări ale expresiei izoformei lanțului greu al miozinei, cardiomiopatia este extrem de rară. Pot apărea revărsate lichidiene și în alte cavități seroase și la nivelul urechii medii, ceea ce determină surditate de conducere. Funcția pulmonară este în general normală, dar poate apărea dispnee din cauza pleureziei, a afectării funcției mușchilor respiratori, a depresiei respiratorii sau a apneei în somn.

Sindromul de canal carpian și alte sindroame de compresiune nervoasă sunt frecvente, la fel ca afectarea musculară, cu crampe și dureri musculare. La examenul fizic pot apărea prelungirea fazei de relaxare a reflexelor osteotendinoase și pseudomiotonie. Memoria și capacitatea de concentrare sunt afectate. Problemele neurologice sunt rare și reversibile și cuprind ataxia cerebeloasă, demența, psihoza și coma mixedematoasă. *Encefalopatia Hashimoto* reprezintă un sindrom sensibil la corticoterapie, caracterizat prin prezența de ATPO, mioclonii și unde lente pe encefalogramă, dar nu a fost elucidată încă legătura cu autoimunitatea tiroidiană sau hipotiroidismul. Vocea răgușită și ocazionala dizartrie întâlnite în hipotiroidism sunt determinate de retenția hidrică de la nivelul corzilor vocale și al limbii.

Manifestările descrise mai sus sunt consecința deficitului de hormoni tiroidieni. Totuși, hipotiroidismul autoimun se poate însoți și de semne și simptome ale altor afecțiuni autoimune, mai ales vitiligo, anemie pernicioasă, boală Addison, alopecia areata sau diabet zaharat de tip 1. Mai rar, se poate asocia cu boala celiacă, dermatită herpetiformă, hepatita cronică activă, poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic (LES) și sindrom Sjögren. Oftalmopatia tiroidiană, întâlnită de obicei în boala Graves (vezi mai jos), apare la aproximativ 5% dintre pacienții cu hipotiroidism autoimun.

Hipotiroidismul autoimun apare rar la copii și se manifestă de obicei prin deficit statural și facies imatur. Apariția dentiției permanente este de asemenea întârziată. Miopatia, cu edem muscular, apare mai frecvent la copii decât la adulți. În majoritatea cazurilor pubertatea este întârziată, dar poate apărea uneori și pubertatea precoce. Dacă debutul este înaintea vârstei de 3 ani și deficitul hormonal este sever, poate apărea deficitul intelectual.

Teste de laborator

Figura 4-6 prezintă o schemă a investigațiilor folosite pentru diagnosticarea hipotiroidismului și stabilirea etiologiei acestuia. Un nivel normal al TSH permite excluderea hipotiroidismului primar (dar nu și a celui secundar). Dacă nivelul TSH este crescut, trebuie dozat T_4 liber pentru confirmarea prezenței hipotiroidismului clinic, dar T_4 este mai puțin eficient decât TSH ca test de screening, deoarece nu detectează hipotiroidismul subclinic. Nivelul seric al T_3 este normal la aproximativ 25% dintre pacienți, datorită reacției adaptative a deiodinazelor la hipotiroidism. Prin urmare, dozarea T_3 nu este indicată.

După stabilirea diagnosticului de hipotiroidism clinic sau subclinic, etiologia este identificată prin evidențierea ATPO, prezenți la > 90% dintre pacienții cu hipotiroidism autoimun. La 10-20% dintre pacienți pot fi evidențiați TBII, dar această analiză nu este necesară de rutină. Dacă există vreo îndoială în legătură cu cauza gușei asociate cu hipotiroidismul, se poate realiza o puncție cu ac subțire pentru confirmarea tiroiditei autoimune. Alte anomalii ale probelor de laborator întâlnite în hipotiroidism sunt creșterea creatin-kinazei, a colesterolului și a trigliceridelor, și anemia (de regulă normocitară sau macrocitară). Dacă nu se asociază deficitul de fier, anemia și celelalte anomalii se corectează treptat după instituirea substituției hormonale.

Diagnostic diferențial

O gușă asimetrică secundară tiroiditei Hashimoto poate fi confundată cu o gușă multinodulară sau cu un carcinom tiroidian, în care pot apărea și anticorpi tiroidieni. Ecografia poate evidenția prezența unei leziuni solitare sau a unei guși multinodulare, mai degrabă decât mărirea de volum a tiroidei cu structură neomogenă, din tiroidita Hashimoto. Pentru investigarea leziunilor focale se folosește puncția cu ac fin. Alte cauze de hipotiroidism sunt prezentate în continuare, dar acestea generează foarte rar confuzii diagnostice (Tabelul 4-4).

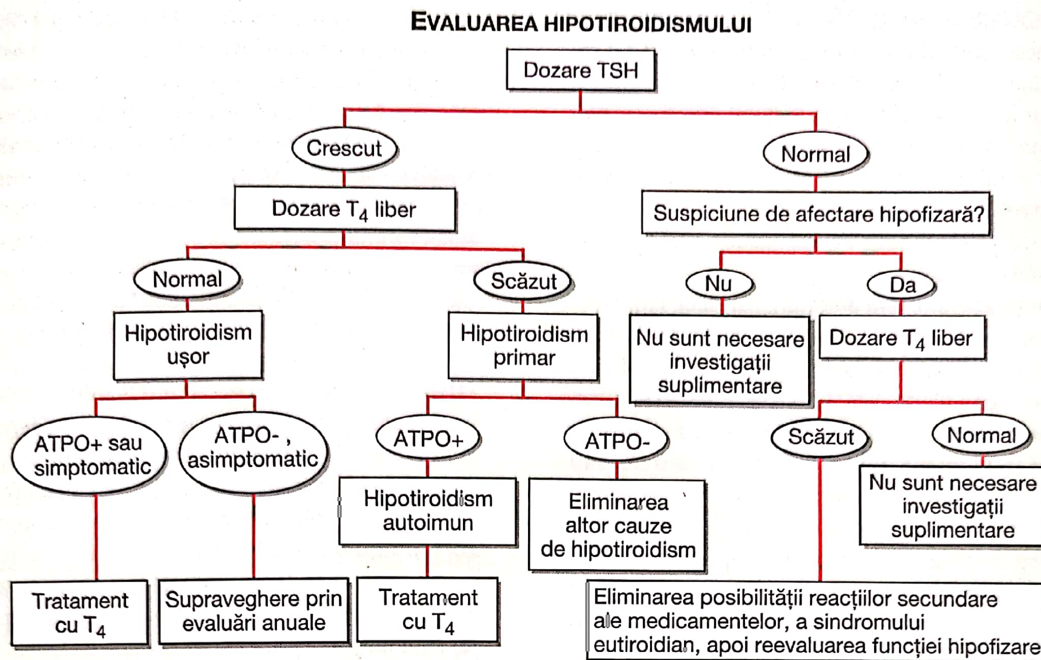


FIGURA 4-6
Evaluarea hipotiroidismului. ATPO⁺, prezența anticorpilor antitireoperoxidază. ATPO⁻, anticorpi antitireoperoxidază absenți. TSH, hormon tireotrop.

ALTE CAUZE DE HIPOTIROIDISM

Hipotiroidismul iatrogen reprezintă o cauză frecventă de hipotiroidism și poate fi detectat prin screening înainte de apariția simptomelor. În primele 3-4 luni după radioterapie poate apărea un hipotiroidism tranzitor, din cauza leziunilor reversibile induse de radiații. Se poate administra tratament cu tiroxină în doze mici, care va fi întrerupt dacă funcția tiroidiană se reface. Deoarece în hipertiroidism secreția de TSH este suprimată, nivelul T_4 liber permite o apreciere mai bună a funcției tiroidiene decât TSH, în lunile de după radioterapie. De asemenea, un hipotiroidism ușor după o tiroidectomie subtotală se poate remite după câteva luni, odată cu creșterea nivelului TSH, care stimulează glanda restantă.

Deficitul de iod determină gușa endemică și cretinism, dar reprezintă foarte rar o cauză de hipotiroidism la adulți, cu excepția cazurilor când aportul de iod este extrem de scăzut sau există factori agravanți, cum ar fi consumul de tiocianați din manioc sau deficitul de seleniu. Deși hipotiroidismul cauzat de deficitul de iod poate fi tratat cu tiroxină, ar trebui luate măsuri de sănătate publică pentru eliminarea acestei probleme, prin creșterea aportului alimentar de iod. Au fost folosite cu succes iodarea sării sau a pâinii sau un bolus de ulei iodat, oral sau intramuscular.

În mod paradoxal, și excesul cronic de iod poate duce la apariția gușei și a hipotiroidismului. Mecanismele intracelulare prin care apare acest efect nu sunt cunoscute cu exactitate, dar mai ales persoanele cu tiroidită autoimună sunt susceptibile. Excesul de iod este responsabil de hipotiroidismul care apare la 13% dintre pacienții tratați cu amiodaronă (vezi mai jos). Și alte medicamente pot determina hipotiroidism, în special litiul. Hipotiroidismul tranzitor din tiroidite este prezentat mai jos.

Hipotiroidismul secundar este diagnosticat de obicei în contextul existenței altor deficite ale hormonilor hipofizari; deficitul izolat de TSH este foarte rar (Cap. 2). În hipotiroidismul secundar nivelul TSH poate fi scăzut, normal sau chiar ușor crescut; această din urmă situație se datorează secreției unor forme de TSH cu reactivitate imunologică, dar fără activitate biologică. Diagnosticul este confirmat prin găsirea unui nivel scăzut al T_4. Scopul tratamentului este menținerea nivelului T_4 în jumătatea superioară a intervalului de normalitate, deoarece nivelul TSH nu poate fi folosit pentru monitorizarea terapiei.

HIPOTIROIDISMUL CLINIC În absența funcției tiroidiene reziduale, doza de tiroxină de substituție este de regulă de 1,6 µg/kgc/zi (de obicei 100-150 µg/zi). Totuși, la numeroși pacienți, până la distrugerea completă a țesutului tiroidan rezidual sunt suficiente doze mai mici. La pacienții care fac hipotiroidism după tratamentul bolii Graves persistă adesea un grad de secreție autonomă, ei necesitând doze de substituție mai mici (de regulă 75-125 µg/zi).

La adulții sub 60 ani, fără afecțiuni cardiace cunoscute, tratamentul poate fi inițiat cu 50-100 µg levotiroxină (T_4) pe zi. Doza se ajustează în funcție de nivelul TSH, ținta tratamentului fiind un TSH normal, ideal în jumătatea inferioară a intervalului. Nivelul TSH variază lent și ar trebui dozat la 2 luni după instituirea tratamentului sau după orice modificare ulterioară a dozei de levotiroxină. Cel mai adesea efectele clinice ale tratamentului de substituție cu levotiroxină apar lent. Simptomele pot să nu dispară complet decât după 3-6 luni de la normalizarea nivelului TSH. Doza de levotiroxină se crește cu câte 12,5-25 µg/zi dacă TSH este prea mare; în cazul unui nivel prea scăzut, dozele se scad la fel. Pacienții cu un nivel scăzut al TSH, indiferent de cauză, inclusiv supradozajul în cadrul substituției cu levotiroxină, prezintă un risc crescut de fibrilație atrială și scădere a densității minerale osoase.

Deși există preparate de tiroidă animală anhidră, acestea nu sunt recomandate, deoarece raportul T_3/T_4 nu este fiziologic. S-a sugerat folosirea levotiroxinei combinate cu liotironină (triiodotironină, T_3), dar câteva studii prospective nu au arătat niciun avantaj. Liotironina singură nu poate fi folosită ca tratament de substituție pe termen lung, deoarece timpul de înjumătățire scurt face necesară administrarea în trei sau patru prize zilnice și determină un nivel fluctuant al T_3.

Odată ce s-a obținut substituția hormonală completă, cu stabilizarea nivelului TSH, se recomandă dozarea anuală a TSH, intervalul putându-se prelungi la 2-3 ani dacă nivelul este normal mai mulți ani la rând. Este important totuși să se asigure aderența pe termen lung a pacientului la tratament, deoarece pacienții nu simt nicio diferență în caz că nu iau câteva doze de levotiroxină, și acest lucru duce uneori la întreruperea tratamentului.

La pacienții normoponderali care iau > 200 µg/zi, un nivel scăzut al TSH reprezintă adesea un semn de aderență scăzută la tratament. Aceasta este probabil și explicația fluctuației nivelului TSH, în condițiile unei doze constante de levotiroxină. Acești pacienți prezintă adesea un nivel normal sau crescut al T_4, în ciuda TSH crescut, deoarece își amintesc să ia medicația cu câteva zile înainte de analiză; acest lucru este suficient pentru normalizarea nivelului T_4, dar nu și al TSH. Este important de luat în considerare posibilitatea aderenței variabile la tratament, deoarece altfel această asociere sugerează o secreție inadecvată de TSH (Tabelul 4-3). Deoarece T_4 are un timp lung de înjumătățire (7 zile), pacienții care sar câteva doze pot fi sfătuiți să ia din tablelete uitate două sau trei doze o dată. Trebuie excluse celelalte cauze de necesar crescut de levotiroxină, mai ales malabsorbția (de exemplu, boala celiacă, rezecțiile de intestin subțire), tratamentul cu estrogeni și medicamentele care influențează absorbția sau clearance-ul levotiroxinei, cum ar fi colestiramina, sulfatul feric, suplimentele de calciu, lovastatina, hidroxidul de aluminiu, rifampicina, amiodarona, carbamazepina și fenitoina.

HIPOTIROIDISMUL SUBCLINIC Prin definiție, hipotiroidismul subclinic reprezintă evidențierea biochimică a deficitului hormonal la pacienți cu manifestări clinice de hipotiroidism minime sau absente. Nu există recomandări universal acceptate pentru atitudinea în cazul hipotiroidismului subclinic, dar cele mai recente ghiduri nu recomandă niciun tratament atunci când nivelul TSH este sub 10 mU/L. Înainte de inițierea tratamentului este important de verificat dacă o creștere a TSH are durată de peste 3 luni. Atâta vreme cât se evită tratamentul excesiv, nu există niciun risc în a corecta un TSH ușor crescut. Mai mult, există riscul ca pacienții să evolueze spre hipotiroidism clinic manifest, mai ales atunci când TSH este crescut și sunt prezenți ATPO. Tratamentul se inițiază cu o doză mică de levotiroxină (25-50 µg/zi), ținta fiind normalizarea TSH. Dacă nu se administrează tiroxină, funcția tiroidiană trebuie evaluată anual.

CONSIDERAȚII SPECIALE PRIVIND TRATAMENTUL Foarte rar, tratamentul de substituție cu levotiroxină poate determina la copii apariția sindromului de pseudotumor cerebri. Pare a fi vorba de o reacție idiosincrazică, care apare la câteva luni după inițierea tratamentului. Femeile cu antecedente de hipotiroidism sau risc crescut ar trebui să se asigure că sunt eutiroidiene înainte de momentul concepției și în primul trimestru de sarcină, deoarece hipotiroidismul matern poate afecta dezvoltarea neuronală a fătului. Funcția tiroidiană ar trebui evaluată imediat după confirmarea sarcinii și la începutul trimestrelor doi și trei. Dozele de levotiroxină trebuie crescute cu ≥ 50% în timpul sarcinii, după naștere revenindu-se la valorile inițiale. Pacienții vârstnici pot necesita doze de tiroxină cu până la 20% mai mici decât tinerii. La vârstnici, mai ales dacă prezintă boală cardiacă ischemică, doza de start de levotiroxină este de 12,5-25 µg/zi, cu creșteri similare la fiecare 2-3 luni până la normalizarea TSH. La unii pacienți poate fi imposibil să se ajungă la dozele necesare pentru substituția completă, în ciuda tratamentului antianginos maximal. Intervențiile chirurgicale de urgență pot fi realizate fără riscuri la pacienții cu hipotiroidie,

deși intervențiile elective la pacienții hipotiroidieni ar trebui amânate până la obținerea eutiroidismului.

Coma mixedematoasă are încă o rată mare de mortalitate, în ciuda tratamentului intensiv. Manifestările clinice sunt alterarea stării de conștiență, însoțită uneori de crize convulsive, precum și celelalte manifestări ale hipotiroidismului (Tabelul 4-5). Hipotermia poate ajunge până la 23°C (74°F). Pacientul poate avea antecedente de hipotiroidism cu aderență slabă la tratament sau poate să nu fi fost diagnosticat înainte. Coma mixedematoasă apare aproape invariabil la vârstnici și este precipitată de obicei de factori care deprimă respirația, cum ar fi medicamentele (mai ales sedativele, anestezicele, antidepresivele), pneumonia, insuficiența cardiacă congestivă, infarctul miocardic, hemoragia digestivă sau accidentele vasculare cerebrale. Ar trebui, de asemenea, ridicată suspiciunea de sepsis. Și expunerea la frig poate reprezenta un factor de risc. Hipoventilația, care duce la hipoxie și hipercapnie, joacă un rol esențial în patogeneză; la apariția comei mixedematoase mai contribuie și hipoglicemia și hiponatremia de diluție.

Inițial levotiroxina poate fi administrată sub formă de bolus intravenos de 500 µg, ceea ce reprezintă doza de încărcare. Deși în următoarele zile administrarea de levotiroxină nu mai este strict necesară, se continuă de obicei cu administrarea a 50-100 µg/zi. Dacă forma injectabilă nu este disponibilă, aceeași doză inițială de levotiroxină poate fi administrată pe sondă nazogastrică (deși în mixedem absorbția poate fi scăzută). O alternativă este administrarea de liotironină (T_3) intravenos sau pe sondă nazogastrică, în doze de 10 până la 25 µg la 8-12 ore. S-a susținut că acest tratament ar fi mai potrivit, deoarece în coma mixedematoasă conversia $T_4 \rightarrow T_3$ este redusă. Totuși, excesul de liotiroxină prezintă riscul de inducere a aritmiilor. O alternativă este asocierea levotiroxinei (200 µg) și a liotironinei (25 µg) într-un bolus intravenos inițial, urmat de tratament zilnic cu levotiroxină (50-100 µg/zi) și liotironină (10 µg la 8 ore).

Ar trebui asociat tratamentul suportiv, pentru corectarea oricăror anomalii metabolice asociate. Încălzirea externă este recomandată doar dacă temperatura este < 30°C, deoarece poate determina colaps cardiovascular. Ar trebui folosite pături izolatoare pentru a preveni pierderi suplimentare de căldură. Trebuie administrat hidrocortizon parenteral (50 mg la 6 ore), deoarece rezerva hormonală suprarenaliană este redusă în hipotiroidismul sever. Trebuie tratați orice factori precipitanți, ceea ce include administrarea precoce de antibiotice cu spectru larg, până la excluderea unei infecții. În primele 48 de ore este nevoie de ventilație asistată mecanic, cu analiza periodică a gazelor sangvine. În cazul hiponatremiei sau al hipoglicemiei severe se administrează soluție salină hipertonă sau glucoză intravenos, respectiv; trebuie evitată administrarea de lichide hipotone intravenos, deoarece acestea pot agrava retenția hidrică secundară scăderii perfuziei renale și secreției inadecvate de ADH. Este afectată metabolizarea majorității medicamentelor și trebuie evitate pe cât posibil sedativele sau folosite în doze mici. Acolo unde este posibil ar trebui dozat nivelul seric al medicamentelor, pentru ajustarea dozelor.

TIREOTOXICOZA

Tireotoxicoza reprezintă excesul de hormoni tiroidieni și nu este sinonimă cu hipertiroidismul, care este consecința hiperfuncției tiroidiene. Totuși, principalele cauze de tireotoxicoză sunt hipertiroidismul cauzat de boala Graves, de gușa multinodulară toxică și de adenoamele toxice. Alte cauze sunt prezentate în Tabelul 4-6.

BOALA GRAVES

Epidemiologie

Boala Graves este responsabilă de 60-80% dintre cazurile de tireotoxicoză. Prevalența variază în funcție de populație și depinde în principal de aportul de iod (aportul

TABELUL 4-6

CAUZE DE TIREOTOXICOZĂ
Hipertiroidismul primar
Boala Graves
Gușa toxică multinodulară
Adenomul toxic
Metastaze funcționale ale unui carcinom tiroidian
Mutații activatoare ale receptorului pentru TSH
Mutații activatoare ale $G_S\alpha$ (sindromul McCune-Albright)
Struma ovarii
Medicamente: excesul de iod (fenomenul Jod-Basedow)
Tireotoxicoză fără hipertiroidism
Tiroidită subacută
Tiroidită indoloră
Alte cauze de distrucție tiroidiană: amiodarona, radiații, infarctizare a unui adenom
Ingestia de hormoni tiroidieni în exces (tireotoxicoză factitia) sau de țesut tiroidian
Hipertiroidism secundar
Adenom hipofizar secretant de TSH
Sindromul de rezistență la hormonii tiroidieni: ocazional, pacieții pot prezenta manifestări de tireotoxicoză
Tumori secretante de gonadotropină corionică[a]
Tireotoxicoza gestațională[a]

[a] Nivelul seric al TSH este normal în aceste tipuri de hipertiroidism secundar.
Abrevieri: TSH, hormon tireotrop.

crescut de iod se asociază cu o prevalență mai mare a bolii Graves). Boala Graves apare la până la 2% dintre femei, dar este de zece ori mai rară la bărbați. Apare rareori înainte de adolescență, de regulă între 20 și 50 ani, dar poate apărea și la vârstnici.

Patogeneză

Ca și în cazul hipotiroidismului autoimun, la susceptibilitatea pentru boala Graves contribuie o asociere dintre factori de mediu și factori genetici, cum ar fi polimorfismul HLA-DR, *CTLA-4*, *CD25*, *PTPN22* (o genă reglatoare a limfocitelor T) și *R-TSH*. Concordanța pentru boala Graves în cazul gemenilor monozigotici este de 20-30%, comparativ cu < 5% la gemenii dizigotici. Există dovezi indirecte care sugerează că stresul reprezintă un important factor de mediu, care influențează probabil sistemul imun prin intermediul efectelor neuroendocrine. Fumatul este un factor de risc minor pentru boala Graves și un factor de risc major pentru apariția oftalmopatiei. Creșterea bruscă a aportului de iod poate precipita boala Graves și incidența bolii este de trei mai mare în perioada postpartum.

Hipertiroidia din boala Graves este determinată de TSI sintetizați în glanda tiroidă, precum și la nivelul măduvei osoase și al ganglionilor limfatici. Acești anticorpi pot fi detectați prin teste pe animale sau, mai ușor, prin folosirea testelor imunologice pentru TBII. Prezența TBII la un pacient cu tireotoxicoză implică existența TSI și aceste teste sunt utile pentru monitorizarea gravidelor cu boală Graves, la care TSI pot traversa placenta, dacă sunt în concentrație mare, și pot determina tireotoxicoză neonatală. La pacienții cu boală Graves apar simultan și alte reacții autoimune tiroidiene, similar cu cele de la pacienții cu hipotiroidism autoimun (vezi mai sus). ATPO pot apărea în 80% dintre cazuri și reprezintă un marker de autoimunitate ușor de evidențiat. Deoarece o tiroidită concomitentă poate afecta de asemenea funcția tiroidiană, în boala Graves nu există nicio corelație directă între nivelul TSI și nivelul hormonilor tiroidieni. Pe termen lung, la 15% dintre pacienții cu boala Graves poate apărea hipotiroidism autoimun spontan.

Citokinele par să joace un rol foarte important în oftalmopatia tiroidiană. Limfocitele T activate invadează mușchii extraoculari; eliberarea de citokine precum IFN-γ, TNF și IL-1 duce la activarea fibroblaștilor și creșterea sintezei de glicozaminoglicani, care rețin apa, ducând la mărirea caracteristică de volum a mușchilor. În stadiile avansate ale bolii apare fibroza ireversibilă a mușchilor. Probabil că fibroblaștii orbitali sunt foarte sensibili la acțiunea citokinelor, ceea ce ar explica localizarea anatomică a răspunsului imun. Deși patogeneza oftalmopatiei tiroidiene rămâne neclară, există tot mai multe dovezi că R-TSH reprezintă un antigen comun, prezent și la nivel orbital, ceea ce ar explica strânsa asociere cu afecțiunea tiroidiană autoimună. Creșterea cantității de țesut adipos reprezintă o cauză suplimentară de expansiune a țesutului retroocular. Creșterea presiunii intraorbitale poate duce la exoftalmie, diplopie și afectarea nervului optic.

Manifestări clinice

Semnele și simptomele cuprind manifestări comune tireotoxicozei de orice cauză (**Tabelul 4-7**), precum și manifestări specifice bolii Graves. Tabloul clinic depinde de severitatea tireotoxicozei, durata bolii, susceptibilitatea individuală la excesul hormonilor tiroidieni și vârsta pacientului. La vârstnici, manifestările tireotoxicozei pot fi discrete sau mascate și pacienții pot prezenta doar astenie și scădere ponderală, situație cunoscută sub numele de *tireotoxicoză apatică*.

Tireotoxicoza poate determina scădere ponderală inexplicabilă, în ciuda apetitului crescut, din cauza creșterii ratei metabolismului. Totuși, la 5% dintre pacienți apare creșterea ponderală, din cauza aportului alimentar crescut. Alte manifestări importante sunt hiperactivitatea, nervozitatea și iritabilitatea, care pot duce la unii pacienți la o senzație de fatigabilitate. Insomnia și scăderea capacității de concentrare sunt frecvente; la vârstnici, tireotoxicoza apatetică poate fi luată drept depresie. Tremorul fin al extremităților apare adesea, fiind decelabil cel mai bine când pacientul își răsfiră degetele, deasupra palmei examinatorului. Printre manifestările neurologice mai frecvente se numără hiperreflexia, topirea masei musculare și miopatia proximală fără fasciculații. Coreea apare extrem de rar. Tireotoxicoza se asociază uneori cu o formă de paralizie periodică hipopotasemică; această afecțiune este mai frecventă la bărbații de origine asiatică cu tireotoxicoză.

Cea mai frecventă manifestare cardiovasculară este tahicardia sinusală, însoțită adesea de palpitații, cauzate uneori de tahicardie supraventriculară. Debitul cardiac crescut duce la apariția unui puls amplu, cu creșterea presiunii pulsului și suflu sistolic aortic, și poate determina agravarea anginei sau a insuficienței cardiace la vârstnici sau la persoanele cu cardiopatie preexistentă. Fibrilația atrială este mai frecventă la pacienții > 50 de ani. Tratamentul tireotoxicozei poate singur să convertească fibrilația atrială la ritm sinusal la aproximativ jumătate dintre pacienți, ceea ce sugerează că la restul există o afectare cardiacă subiacentă.

TABELUL 4-7

SEMNE ȘI SIMPTOME DE TIREOTOXICOZĂ (ÎN ORDINEA DESCRESCĂTOARE A FRECVENȚEI)

Simptome	Semne[a]
Hiperactivitate, iritabilitate, disforie	Tahicardie; fibrilație atrială la vârstnici
Intoleranță la căldură, transpirații	Tremor al extremităților
Palpitații	Gușă
Astenie și fatigabilitate	Piele caldă, umedă
Scădere ponderală cu apetit crescut	Slăbiciune musculară, miopatie proximală
Diaree	Retracție palpebrală sau întârzierea în coborârea pleoapelor
Poliurie	Ginecomastie
Oligomenoree, scăderea libidoului	

[a] Fără semnele de oftalmopatie și dermopatie specifice bolii Graves.

Pielea este de obicei caldă și umedă și pacienții se pot plânge de transpirații și intoleranță la căldură, mai ales pe vreme caldă. Mai pot apărea eritem palmar, onicoliză și, mai rar, prurit, urticarie și hiperpigmentare difuză. Firul de păr se subțiază și până la 40% dintre pacienți pot prezenta alopecie difuză, care persistă luni de zile după reinstaurarea eutiroidismului. Timpul de tranzit gastrointestinal scade, ceea ce duce la creșterea frecvenței scaunelor, adesea cu diaree și uneori cu steatoree ușoară. La femei apar adeseori oligomenoree și amenoree; la bărbați pot apărea tulburări ale funcției sexuale și, foarte rar, ginecomastie. Efectul direct al hormonilor tiroidieni asupra resorbției osoase duce la osteopenie în cazul tireotoxicozelor cu evoluție îndelungată; la până la 20% dintre pacienți poate apărea hipercalcemie ușoară, dar hipercalciuria este mai frecventă. Există o creștere ușoară a ratei fracturilor la pacienții cu antecedente de tireotoxicoză.

În cazul bolii Graves tiroida este de obicei mărită difuz, ajungând la de două până la trei ori volumul normal. Consisteța este dură, dar mai puțin decât în cazul GMN. Poate apărea un suflu din cauza vascularizației crescute a glandei și a circulației hiperkinetice.

Retracția palpebrală, care creează impresia că pacientul se holbează permanent, poate apărea în orice formă de tireotoxicoză, fiind determinată de hiperactivitatea simpatică. Totuși, în boala Graves apar semne oculare specifice, care formează *oftalmopatia Graves* (**Fig. 4-7A**). Această afecțiune este denumită și *oftalmopatie tiroidiană,* deoarece apare și în lipsa bolii Graves la 10% dintre pacienți. Majoritatea acestora prezintă hipotiroidism autoimun sau anticorpi antitiroidieni. La 75% dintre pacienți, oftalmopatia Graves debutează în anul de dinaintea sau de după diagnosticarea bolii Graves, dar poate uneori să apară cu câțiva ani înainte sau după tireotoxicoză, ceea ce explică unele dintre cazurile de oftalmopatie cu eutiroidism.

Unii dintre pacienții cu boala Graves prezintă foarte puține manifestări clinice de oftalmopatie. Totuși, la aproape toți pacienții examinarea orbitei prin ecografie sau CT poate evidenția mărirea de volum a mușchilor extraoculari, caracteristică bolii, și alte manifestări discrete. La 10% dintre pacienți semnele sunt unilaterale. Primele manifestări de oftalmopatie sunt de obicei o senzație de corp străin, disconfortul ocular sau lacrimația excesivă. Aproximativ o treime dintre pacienți prezintă exoftalmie, detectată cel mai bine prin vizualizarea sclerei între marginea inferioară a irisului și pleoapa inferioară, atunci când ochii privesc înainte. Exoftalmia poate fi măsurată folosind un oftalmometru. În cazurile severe, exoftalmia poate duce la expunerea și lezarea corneei, mai ales dacă pleoapele nu se unesc în timpul somnului. Edemul periorbital, hiperemia sclerală și chemozisul sunt de asemenea frecvente. La 5-10% dintre pacienți, creșterea volumului mușchilor este atât de importantă, că poate determina diplopie, tipic atunci când pacientul privește în sus și lateral, dar nu exclusiv. Manifestarea cea mai gravă este compresia nervului optic la vârful orbitei, ceea ce duce la apariția edemului papilar, la defecte periferice de câmp vizual și, în absența tratamentului, la pierderea permanentă a vederii.



FIGURA 4-7
Manifestări ale bolii Graves A. Oftalmopatie Graves; sunt evidente retracția palpebrală, edemul periorbital, hiperemia conjunctivală și exoftalmia. **B.** Dermopatie tiroidiană pe fețele laterale ale gambelor. **C.** Acropachie tiroidiană.

Pentru aprecierea extinderii și a gradului de activitate al afectării oculare din boala Graves s-au folosit numeroase stadializări. Mai jos este prezentată una dintre ele:

0 = Fără semne sau simptome
1 = Doar semne (retracție palpebrală sau întârziere în coborârea pleoapei), fără simptome
2 = Afectarea țesuturilor moi (edem periorbital)
3 = Exoftalmie (> 22 mm)
4 = Afectarea musculaturii extraoculare
5 = Leziuni corneene
6 = Tulburări de vedere

Această stadializare prezintă dezavantajul de a nu descrie complet afectarea oculară, precum și faptul că pacienții nu trec neapărat dintr-o clasă inferioară într-una superioară. Atunci când boala Graves oculară este activă și severă este indicat consultul oftalmologic și sunt necesare măsurători obiective, cum ar fi lărgimea fantei palpebrale, examinarea corneei cu fluoresceină și evaluarea funcției musculaturii extraoculare (de exemplu, diagrame Hess), a câmpului vizual, a acuității vizuale și a vederii colorate, și măsurarea presiunii intraoculare.

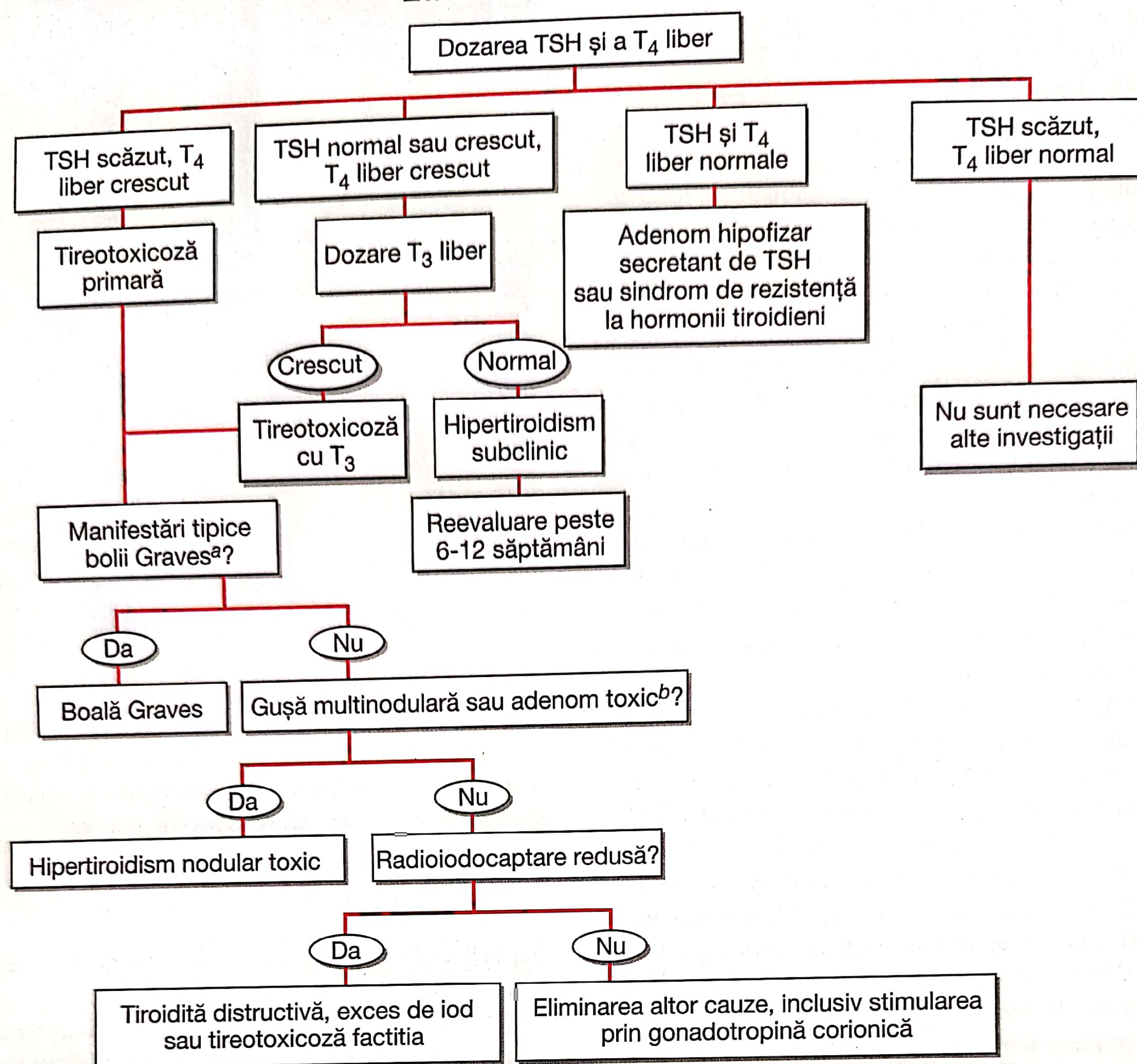


FIGURA 4-8
Algoritm de evaluare a unei tireotoxicoze.
[a] Gușă difuză, prezența ATPO, oftalmopatie, dermopatie.
[b] Poate fi confirmată prin scintigrafie. TSH, hormon tireotrop.

Dermopatia tiroidiană apare la < 5% dintre pacienții cu boală Graves (**Fig. 4-7B**), aproape invariabil la cazurile cu oftalmopatie Graves moderată sau severă. Deși apare cel mai frecvent pe fețele anterioare și laterale ale gambelor (de unde denumirea de *mixedem pretibial*), modificările cutanate pot avea și alte localizări, mai ales după traumatisme. Leziunea tipică este reprezentată de o placă indurată, fără semne de inflamație, de culoare roz închis sau mov și un aspect de „coajă de portocală". Pot apărea și leziuni nodulare și foarte rar leziunea poate cuprinde în întregime gamba și piciorul, mimând elefantiazisul. *Acropachia tiroidiană* reprezintă o formă de hipocratism digital care apare la < 1% dintre pacienții cu boală Graves (**Fig. 4-7C**). Asocierea cu dermopatia Graves este atât de puternică, încât la un pacient cu boală Graves fără afectare cutanată și orbitală concomitentă ar trebui căutată altă cauză de hipocratism digital.

Investigații de laborator

În **Fig. 4-8** sunt prezentate pe scurt investigațiile folosite pentru stabilirea diagnosticului de tireotoxicoză și a etiologiei acesteia. În boala Graves, secreția TSH este inhibată și nivelul hormonilor tiroidieni totali și liberi este crescut. La 2-5% dintre pacienți (mai numeroși în zonele cu aport iodat la limită), doar T_3 este crescut (tireotoxicoză cu T_3). Ocazional poate apărea și tabloul invers, al tireotoxicozei cu T_4, cu un nivel crescut al T_4 liber și total, atunci când hipertiroidismul este indus de excesul de iod, ceea ce furnizează substrat în exces pentru sinteza hormonilor tiroidieni. Dozarea ATPO este utilă pentru diagnosticul diferențial. Dozarea TBII sau TSI confirmă diagnosticul, dar nu este necesară de rutină. Printre anomaliile care pot apărea de asemenea în tireotoxicoză și pot crea confuzii diagnostice se numără hiperbilirubinemia, creșterea

enzimelor hepatice și a feritinei. Pot apărea anemie microcitară și trombocitopenie.

Diagnostic diferențial

Diagnosticul bolii Graves este ușor de stabilit la un pacient cu tireotoxicoză confirmată de analizele de laborator, gușă difuză la palpare, oftalmopatie, prezența ATPO sau a anticorpilor împotriva R-TSH, și adesea cu alte afecțiuni autoimune în antecedentele personale sau familiale. În cazul pacienților cu tireotoxicoză care nu prezintă aceste caracteristici, cea mai fiabilă metodă de diagnostic este dozarea TBII sau TSI. O alternativă este reprezentată de scintigrafia tiroidiană (cu Tc^{99m}, I^{123} sau I^{31}) care poate diferenția captarea crescută difuz din boala Graves și gușa nodulară, tiroidita distructivă, prezența de țesut tiroidian ectopic și tireotoxicoza factitia. În hipertiroidismul secundar unei tumori hipofizare secretante de TSH, apare, de asemenea, o gușă difuză. Acești pacienți pot fi identificați ușor prin lipsa supresiei TSH și evidențierea unei tumori hipofizare prin CT sau RMN.

Manifestările clinice ale tireotoxicozei pot simula unele aspecte întâlnite în alte afecțiuni precum atacul de panică, mania, feocromocitomul sau scăderea ponderală secundară unei neoplazii. Diagnosticul de tireotoxicoză poate fi exclus cu ușurință dacă nivelul TSH și al T_3 liber sunt normale. Un TSH normal permite de asemenea excluderea bolii Graves drept cauză a unei guși difuze.

Evoluția bolii

De regulă, manifestările clinice se agravează în absența tratamentului; mortalitatea era de 10-30% înainte de apariția unei terapii adecvate. Unii pacienți cu boală Graves ușoară prezintă recăderi și remisiuni spontane. Foarte rar, pot exista fluctuații între hipo- și hipertiroidism, din cauza variațiilor activității anticorpilor împotriva R-TSH. La aproximativ 15% dintre pacienții care intră în remisie datorită tratamentului cu antitiroidiene de sinteză, după 10-15 ani apare hipotiroidismul printr-un proces distructiv autoimun al glandei.

Evoluția clinică a oftalmopatiei nu este paralelă cu cea a afecțiunii tiroidiene. Oftalmopatia se agravează de regulă în primele 3-6 luni, urmează o perioadă de platou pentru următoarele 12-18 luni, cu ameliorări spontane, mai ales în ceea ce privește afectarea țesuturilor moi. Totuși, la aproape 5% dintre pacienți evoluția este mai rapidă, necesitând intervenție în faza acută în caz de apariție a compresiei nervului optic sau a ulcerațiilor corneene. Diplopia poate apărea în cazul evoluției îndelungate a bolii, din cauza fibrozei musculaturii extraoculare. Există studii care sugerează că tratamentul hipertiroidismului cu iod radioactiv agravează afectarea oculară la un mic procent dintre pacienți (mai ales la fumători). Antitiroidienele de sinteză sau chirurgia nu influențează negativ evoluția oftalmopatiei. Atunci când apare dermopatia tiroidiană, aceasta debutează de regulă la 1-2 ani după apariția hipertiroidismului Graves; poate prezenta ameliorări spontane.

TRATAMENT **Boala Graves**

Hipertiroidismul din boala Graves se tratează prin scăderea sintezei hormonilor tiroidieni, folosind antitiroidiene de sinteză, sau prin reducerea cantității de țesut tiroidian prin tratament cu iod radioactiv (I^{131}) sau tiroidectomie. Medicamentele antitiroidiene reprezintă terapia cea mai folosită în majoritatea centrelor din Europa și Japonia, în timp ce în America de Nord radioiodoterapia este cel mai adesea prima linie de tratament. Aceste diferențe evidențiază faptul că nu există o singură metodă ideală și că pacienții pot necesita mai multe tipuri de tratament pentru obținerea remisiei.

Principalele *antitiroidiene de sinteză* sunt tionamidele, cum ar fi propiltiouracilul, carbimazolul și metabolitul activ al acestuia din urmă, metimazolul. Toate inhibă funcția TPO, ducând la scăderea oxidării și organificării iodului. Aceste medicamente scad de asemenea nivelul anticorpilor antitiroidieni prin mecanisme neelucidate încă și par să crească rata remisiunilor. Propiltiouracilul inhibă deiodinarea $T_4 \rightarrow T_3$. Totuși, acest efect reprezintă doar un beneficiu minor, cu excepția cazurilor foarte severe de tireotoxicoză, și este contrabalansat de timpul de înjumătățire mult mai scurt al acestui medicament (90 de minute) comparativ cu metimazolul (6 ore).

Există multe scheme de administrare a antitiroidienelor de sinteză. Doza inițială de carbimazol sau metimazol este de obicei de 10-20 mg la 8-12 ore, dar după restabilirea eutiroidismului se pot administra într-o priză unică zilnică. Propiltiouracilul se administrează în doze de 100-200 mg la 6-8 ore și, de obicei, se administrează doze fracționate pe parcursul tratamentului. În zonele cu aport iodat scăzut pot fi suficiente doze mai mici din fiecare medicament. Doza inițială de antitiroidiene poate fi redusă treptat (titrare) odată cu ameliorarea tireotoxicozei. O alternativă este administrarea de doze mari în combinație cu levotiroxină (blocare-substituție) pentru a evita hipotiroidismul indus medicamentos. Inițial, studiile au arătat o rată de remisie mai mare în cazul schemei cu blocare-substituție, dar studiile ulterioare nu au mai reprodus aceste rezultate. Schema cu titrare este preferată adesea, deoarece permite minimizarea dozei de antitiroidiene și monitorizarea răspunsului la tratament.

Funcția tiroidiană și manifestările clinice trebuie reevaluate la 3-4 săptămâni după inițierea tratamentului și doza este titrată în funcție de nivelul de T_4 liber. Majoritatea pacienților nu devin eutiroidieni decât după 6-8 săptămâni de tratament. Adesea, secreția TSH rămâne supresată pentru câteva luni și nu reprezintă deci un marker sensibil pentru monitorizarea tratamentului. Dozele de întreținere folosite de obicei în schema de tratament cu titrare sunt de 2,5-10 mg/zi de carbimazol sau metimazol și 50-100 mg/zi de propiltiouracil. În cazul schemei cu blocare-substituție, doza inițială de antitiroidiene este menținută constantă și se ajustează doza de levotiroxină pentru menținerea nivelului de T_4 liber

în limite normale. După ce secreția de TSH revine la normal, poate fi folosit şi nivelul TSH pentru monitorizarea tratamentului.

Ratele maxime de remisie (până la 30-50% la unele populații) sunt obținute după 18-24 de luni prin schema cu titrare și 6 luni prin schema cu blocare-substituție. Din motive necunoscute încă, ratele de remisie par să varieze în funcție de zona geografică. Pacienții cu hipertiroidism sever şi guşă voluminoasă prezintă riscul cel mai mare de recădere după oprirea tratamentului, dar evoluția este dificil de prezis. Toți pacienții ar trebui monitorizați atent în primul an după oprirea tratamentului, pentru a descoperi eventualele recăderi, și reevaluați cel puțin o dată pe an ulterior.

Reacțiile adverse frecvente ale antitiroidienelor de sinteză sunt erupțiile cutanate, urticaria, febra şi artralgiile (1-5% dintre pacienți). Acestea pot dispărea spontan sau după înlocuirea medicamentului cu alt antitiroidian de sinteză. Printre reacțiile adverse rare, dar grave, se numără hepatita, un sindrom asemănător lupusului eritematos sistemic şi, cel mai important, agranulocitoza (< 1%). Este esențial ca administrarea antitiroidienelor de sinteză să fie oprită definitiv dacă un pacient prezintă reacții adverse grave. Pacienții ar trebui să primească instrucțiuni scrise în legătură cu simptomatologia unei eventuale agranulocitoze (de exemplu, dureri în gât, febră, ulcerații bucale) și recomandarea de a sista tratamentul până când agranulocitoza poate fi exclusă printr-o hemoleucogramă. Monitorizarea profilactică a hemoleucogramei nu are nicio valoare, deoarece debutul agranulocitozei este brusc și idiosincrazic.

Propranololul (20-40 mg la 6 ore) sau alte beta-blocante cu durată mai lungă de acțiune, cum ar fi atenololul, pot fi utile pentru controlul simptomatologiei adrenergice, mai ales în etapele inițiale, înainte ca antitiroidienele de sinteză să intre în acțiune. La toți pacienții cu fibrilaţie atrială ar trebui evaluată necesitatea anticoagulării orale (coumadin). Dacă se administrează digoxină, la pacienții cu tireotoxicoză sunt necesare doze mai mari.

Radioiodoterapia determină distrugerea progresivă a țesutului tiroidian și poate fi folosită ca tratament de primă intenție sau în cazul recăderilor după antitiroidiene de sinteză. Există un mic risc de apariție a unei crize tireotoxice după radioiodoterapie (vezi mai jos), care poate fi minimizat prin tratamentul cu antitiroidiene cel puțin o lună înainte de administrarea de iod radioactiv. La toți pacienții vârstnici sau care prezintă afecțiuni cardiace ar trebui luat în considerare tratamentul preliminar cu antitiroidiene de sinteză, pentru epuizarea rezervelor de hormoni tiroidieni înainte de administrarea de iod radioactiv. Carbimazolul sau metimazolul trebuie întrerupte cu cel puțin două zile înainte de administrarea iodului radioactiv, pentru obținerea unei captări optime a iodului. Propiltiouracilul are un efect radioprotectiv mai lung și ar trebui întrerupt cu câteva săptămâni înainte de administrarea iodului radioactiv sau se va folosi o doză mai mare de iod radioactiv.

Încercările de a calcula doza optimă de iod radioactiv care permite refacerea eutiroidismului fără o rată crescută de recădere sau de evoluție spre hipotiroidism nu au avut prea mult succes. Inevitabil, la unii pacienți apar recăderi după doar o singură doză, deoarece efectele biologice ale radiațiilor variază în funcție de individ și hipotiroidismul nu poate fi evitat totdeauna, chiar folosind dozimetrie precisă. O abordare practică este folosirea unei doze fixe, în funcție de manifestările clinice, cum ar fi severitatea tireotoxicozei, dimensiunea guşei (crește doza necesară) şi gradul de captare a iodului radioactiv (scade doza necesară). Doza de I^{131} variază în general între 185 MBq (5 mCi) și 555 MBq (15 mCi). Reușitele incomplete sau recăderile precoce sunt mai frecvente în cazul bărbaților și al pacienților sub 40 ani. Numeroşi experți preferă o altă abordare, obținerea ablației tiroidiene (și nu a eutiroidismului), deoarece tratamentul de substituție cu levotiroxină este mai uşor de condus și în 10-15 ani la majoritatea pacienților apare oricum hipotiroidismul, adesea diagnosticat cu întârziere.

În primele zile de după radioiodoterapie este necesară luarea unor măsuri de radioprotecție, dar recomandările exacte variază în funcție de protocolul folosit. În general, pacienții trebuie să evite pentru câteva zile să se afle pentru perioade lungi în proximitatea copiilor sau a gravidelor, din cauza posibilei transmiteri a izotopilor reziduali și a expunerii excesive la radiațiile emanând de la nivelul glandei. Foarte rar poate apărea o durere ușoară din cauza tiroiditei radice, timp de 1-2 săptămâni după tratament. Hipertiroidismul poate persista pentru 2-3 luni înainte ca iodul radioactiv să-și facă efectul complet. De aceea, în acest interval pot fi folosite beta-blocante sau antitiroidiene de sinteză pentru controlul simptomelor. Hipertiroidismul persistent poate fi tratat printr-o a doua doză de iod radioactiv, de obicei la 6 luni după prima. Riscul de hipotiroidism după radioiodoterapie depinde de doză, dar este de cel puțin 10-20% în primul an și de 5% pe an ulterior. Pacienții ar trebui informați despre acest risc înainte de tratament și necesită o monitorizare atentă în primul an și apoi evaluarea anuală a funcției tiroidiene.

Sarcina și alăptarea reprezintă contraindicații absolute pentru radioiodoterapie, dar la 6 luni după tratament nu există niciun risc pentru concepție. Prezența oftalmopatiei severe necesită prudență și unii experți recomandă administrarea de prednison, 40 mg/zi, în timpul radioiodoterapiei, cu scăderea treptată a dozelor în următoarele 2-3 luni pentru evitarea exacerbării oftalmopatiei. La adulți, riscul global de apariție a unui cancer nu crește după radioiodoterapie. Deși numeroși medici evită folosirea iodului radioactiv la copii și adolescenți din cauza riscului teoretic de apariție a unei malignități, tot mai multe dovezi arată că radioiodoterapia poate fi folosită fără probleme la copiii mai mari.

Tiroidectomia totală sau subtotală este o opțiune la pacienții care prezintă recăderi după tratamentul cu antitiroidiene de sinteză și preferă acest tratament radioiodoterapiei. Unii experți recomandă chirurgia la pacienții foarte tineri, mai ales când gușa este voluminoasă. Înainte de intervenția chirurgicală este necesar controlul atent al tireotoxicozei cu antitiroidiene de sinteză, urmat de administrarea de iodură de potasiu (3 picături de SSKI p.o. de trei ori pe zi), pentru prevenția crizei tireotoxice și reducerea vascularizației glandei. Principalele complicații ale operației – hemoragia, edemul laringeal, hipoparatiroidismul și afectarea nervilor laringieni recurenți – sunt rare atunci când intervenția este efectuată de chirurgi cu experiență. Studiile au arătat că rata recurențelor poate să fie < 2%, dar rata apariției hipotiroidismului este doar puțin mai mică față de cazul radioiodoterapiei.

În sarcină, pentru controlul bolii Graves ar trebui folosite antitiroidiene de sinteză în schema cu titrare, deoarece dozele necesare pentru blocare determină hipotiroidism fetal. Se folosește de obicei propiltiouracilul, datorită pasajului transplacentar scăzut și a capacității de a inhiba conversia $T_4 \rightarrow T_3$. De asemenea, carbimazolul și metimazolul au fost asociate cu rare cazuri de *aplasia cutis* la făt și alte defecte, cum ar fi atrezia coanală. Propiltiouracilul ar trebui administrat în doza minimă eficientă și adesea tratamentul poate fi întrerupt în ultimul trimestru, deoarece TSI au tendința să scadă în timpul sarcinii. Totuși, pasajul transplacentar al acestor anticorpi determină ocazional *tireotoxicoză fetală* sau *neonatală*. Această complicație poate fi suspectată în prezența unui retard de creștere intrauterină, a unei frecvențe cardiace fetale > 160/min și a unor niveluri crescute de TSI la mamă în ultimul trimestru de sarcină. Pentru tratarea fătului se pot administra mamei antitiroidiene de sinteză, continuate 1-3 luni după naștere, până la dispariția anticorpilor materni din circulația fetală. În perioada postpartum există un risc crescut de recădere a bolii Graves. Alăptarea este permisă când se administrează doze mici de antitiroidiene de sinteză. La copii, tratamentul bolii Graves se face de obicei cu antitiroidiene de sinteză, adesea o variantă prelungită a schemei cu titrare. Dacă boala este mai severă pot fi indicate chirurgia sau radioiodoterapia.

Criza tireotoxică, sau *furtuna tiroidiană*, este un eveniment rar, care reprezintă o exacerbare a hipertiroidismului cu risc vital, însoțită de febră, delir, convulsii, comă, vărsături, diaree și icter. Rata de mortalitate prin insuficiență cardiacă, aritmii sau hipertermie poate ajunge la 30%, chiar cu tratament. Criza tireotoxică este declanșată de obicei de o boală acută (de exemplu accident vascular cerebral, infecții, traumatisme, cetoacidoza diabetică), intervenții chirurgicale (mai ales asupra tiroidei) sau radioiodoterapie la un pacient cu hipertiroidism netratat sau incomplet tratat. Tratamentul presupune monitorizarea atentă și susținerea funcțiilor vitale, identificarea și tratarea cauzei precipitante și reducerea sintezei de hormoni tiroidieni. Trebuie administrate doze mari de propiltiouracil (600 mg pentru încărcare și 200-300 mg la 6 ore), oral, pe sondă nazogastrică sau rectal; este medicamentul de elecție datorită inhibării conversiei $T_4 \rightarrow T_3$. La o oră după prima doză de propiltiouracil se administrează iod stabil, pentru blocarea sintezei hormonilor tiroidieni prin efectul Wolff-Chaikoff (intervalul de o oră permite antitiroidienelor să inhibe folosirea excesului de iod pentru sinteza de noi hormoni). Se pot administra per os soluție saturată de iodură de potasiu (SSKI, 5 picături la 6 ore) sau ipodat sau acid iopanoic (500 mg la 12 ore). (O alternativă ar fi și iodura de sodiu, 0,25 g intravenos la șase ore, dar nu este disponibilă de regulă). Trebuie administrat de asemenea și propranolol, pentru diminuarea tahicardiei și a celorlalte manifestări adrenergice (40-60 mg la 4 ore, oral, sau 2 mg intravenos la 4 ore). Deși se pot folosi și alte beta-blocante, dozele mari de propranolol scad conversia $T_4 \rightarrow T_3$ și dozele pot fi ajustate cu ușurință. Trebuie evitat efectul inotrop negativ acut, dar controlul frecvenței cardiace este important, deoarece la unii pacienți apare o formă de insuficiență cardiacă cu debit crescut. Tratamentul adjuvant mai cuprinde corticosteroizi (de exemplu dexametazonă, 2 mg la 6 ore), antibiotice dacă există o infecție, scăderea temperaturii prin mijloace fizice și hidratare parenterală.

Oftalmopatia nu necesită niciun tratament special dacă este ușoară sau moderată, deaorece se remite spontan de obicei. Măsurile generale care trebuie luate cuprind controlul meticulos al nivelului hormonilor tiroidieni, oprirea fumatului și explicarea evoluției naturale a oftalmopatiei. Pentru senzația de disconfort se pot folosi lacrimi artificiale (de exemplu, metilceluloză 1%), unguente oftalmice și ochelari întunecați. Edemul periorbital poate fi diminuat prin poziția mai ridicată a capului în timpul somnului sau folosirea unui diuretic. Expunerea corneei în timpul somnului poate fi evitată prin folosirea unor bandaje pentru ochi sau închiderea pleoapelor cu ajutorul unei benzi adezive. Diplopia minoră poate fi corectată prin adăugarea unor prisme la ochelari. Oftalmopatia severă, cu afectarea nervului optic sau chemosis care duce la leziuni corneene, reprezintă o urgență al cărei tratament trebuie făcut în colaborare cu un oftalmolog. La aproximativ două treimi dintre pacienți se poate obține o ameliorare pe termen scurt prin doze mari de glucocorticoizi (de exemplu, prednison 40-80 mg/zi), uneori în asociere cu ciclosporină. Dozele de glucocorticoizi sunt scăzute cu 5 mg la 2 săptămâni, dar reducerea dozei duce adesea la reapariția simptomatologiei. Se mai poate folosi și pulsterapia cu metilprednisolon intravenos (de exemplu, 500-1 000 mg de metilprednisolon în 250 mL de ser fiziologic administrat în 2 ore, zilnic, timp de o săptămână) urmat de tratament per os. Când glucocorticoizii nu sunt eficienți se poate realiza decompresia prin rezecția oricăruia dintre pereții osoși ai orbitei, ceea ce permite deplasarea țesutului adipos și a mușchilor extraoculari edemațiați. Abordarea folosită cel mai frecvent este cea antrală, deoarece nu necesită

nicio incizie externă. Exoftalmia diminuează în medie cu 5 mm, dar diplopia persistă sau se poate agrava. După stabilizarea afecţiunii oculare se poate realiza intervenţia chirurgicală pentru corectarea diplopiei şi a aspectului fizic. Radioterapia orbitală externă a fost folosită mulţi ani, dar dovezile obiective că acest tratament ar aduce vreun beneficiu rămân echivoce; este rezervată pentru cazurile de eşec sau de contraindicaţii ale tratamentului cu glucocorticoizi.

Dermopatia tiroidiană nu necesită tratament de obicei, dar poate determina probleme de ordin cosmetic sau dificultăţi la purtatul pantofilor. Nu este indicat tratamentul chirurgical. La nevoie, se pot folosi unguente cu corticosteroizi cu potenţă mare şi ciorapi compresivi. Uneori, octreotidul se poate dovedi eficient.

ALTE CAUZE DE TIREOTOXICOZĂ Tiroidita distructivă (subacută sau indoloră) se manifestă de obicei printr-o scurtă fază tireotoxică produsă de eliberarea hormonilor tiroidienei deja formaţi şi catabolismul Tg (vezi „Tiroidita subacută", mai jos). Nu este vorba de hipertiroidism, fapt demonstrabil prin radioiodocaptarea scăzută. Nivelul seric al Tg este de regulă crescut. Alte cauze de tireotoxicoză cu radioiodocaptare absentă sau scăzută sunt *tireotoxicoza factitia*; excesul de iod şi, rareori, prezenţa de ţesut tiroidian ectopic, mai ales teratoame ovariene (*struma ovari*) şi metastaze funcţionale de carcinom tiroidian folicular. Scintigrafia de corp întreg („whole body") poate evidenţia ţesutul tiroidian ectopic, iar diagnosticul diferenţial între tireotoxicoza factitia şi tiroidita indoloră poate fi făcut pe baza manifestărilor clinice şi a nivelului scăzut de Tg. Tratamentul cu amiodaronă determină tireotoxicoză la 10% dintre pacienţi, mai ales în zonele cu aport iodat scăzut (vezi mai jos).

Adenomul hipofizar secretant de TSH reprezintă o cauză rară de tireotoxicoză. Poate fi identificat prin găsirea unui nivel al TSH crescut sau normal în mod inadecvat, la un pacient cu hipertiroidism, guşă difuză şi un nivel crescut al T_4 şi T_3 (Cap. 2). Un nivel crescut al subunităţii β a TSH, secretată de adenom, susţine acest diagnostic, care poate fi confirmat prin evidenţierea tumorii hipofizare printr-un examen CT sau RMN. Pentru normalizarea nivelului TSH poate fi nevoie de o asociere dintre chirurgia transsfenoidală, radioterapia selară şi tratamentul cu octreotid, deoarece majoritatea acestor tumori sunt voluminoase şi invazive local la momentul diagnosticului. Pentru controlul tireotoxicozei se pot folosi iod radioactiv sau antitiroidiene de sinteză.

Tireotoxicoza cauzată de *GMN* sau *noduli solitari hiperfuncţionali* este discutată mai jos.

TIROIDITA

O clasificare a tiroiditei utilă din punct de vedere clinic se bazează pe debutul şi durata bolii (**Tabelul 4-8**).

TABELUL 4-8

CAUZE DE TIROIDITĂ

Acută
- Infecţii bacteriene: mai ales *Staphylococcus*, *Streptococcus* şi *Enterobacter*
- Infestaţii fungice: *Aspergillus*, *Candida*, *Coccidioides*, *Histoplasma* şi *Pneumocystis*
- Tiroidită radică secundară tratamentului cu I^{131}
- Amiodaronă (poate fi, de asemenea, subacută sau cronică))

Subacută
- Tiroidită virală (sau granulomatoasă)
- Tiroidită indoloră (inclusiv tiroidita postpartum)
- Infecţii cu micobacterii

Cronică
- Autoimună: tiroidită focală, tiroidită Hashimoto, tiroidită atrofică
- Tiroidita Riedel
- Tiroidită parazitară: echinococoză, strongiloidoză, cisticercoză
- Traumatică: în urma palpării

TIROIDITA ACUTĂ

Tiroidita acută este o afecţiune rară, cauzată de o infecţie supurativă a tiroidei. La copii şi adulţii tineri, cea mai frecventă cauză este prezenţa sinusului piriform, un vestigiu al arcului branhial patru care leagă tiroida de orofaringe. Aceste sinusuri sunt localizate preponderent pe partea stângă. La vârstnici, factorii de risc sunt guşa cu evoluţie îndelungată şi degenerarea într-un cancer tiroidian. Pacienţii prezintă durere la nivelul tiroidei, care iradiază adesea în gât sau spre urechi, şi o guşă mică, sensibilă la palpare, care poate fi asimetrică. Apar frecvent febră, disfagie şi eritem cutanat în zona corespunzătoare tiroidei, precum şi semnele sistemice ale unei afecţiuni febrile şi adenopatii.

Diagnosticul diferenţial al unei *dureri tiroidiene* cuprinde tiroidita subacută sau, mai rar, cronică, hemoragia intrachistică, neoplaziile, inclusiv limfoamele, şi mai rar tiroidita indusă de amiodaronă şi amiloidoza. Totuşi, debutul brusc şi manifestările clinice ale tiroiditei acute lasă rareori loc altor interpretări. Apar de obicei creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) şi leucocitoză, dar funcţia tiroidiană este normală. Puncţia cu ac subţire arată infiltrat cu polimorfonucleare; cultura fragmentului obţinut permite identificarea microorganismului. La pacienţii imunocompromişi trebuie ţinut cont că etiologia poate fi o infestaţie cu fungi, micobacterii sau *Pneumocystis*. Tratamentul antibiotic se face iniţial în funcţie de examenul microbiologic în coloraţie Gram şi ulterior în funcţie de rezultatul culturilor din fragmentul biopsiat. Pentru drenajul abceselor poate fi necesară intervenţia chirurgicală, după localizarea prin examen CT sau ecografie. Printre complicaţiile tiroiditei acute se numără obstrucţia traheală, septicemia, abcesul retrofaringian, mediastinita şi tromboza venelor jugulare, dar acestea sunt foarte rare în cazul instituirii prompte a tratamentului antibiotic.

TIROIDITA SUBACUTĂ

Se mai numeşte şi *tiroidită de Quervain, tiroidită granulomatoasă* sau *tiroidită virală*. Sunt implicate numeroase virusuri, printre care virusul urlian, coxsackie, gripal, adenovirusuri şi ecovirusuri, dar cel mai adesea nu se poate identifica virusul implicat la un anumit pacient şi tratamentul nu ar fi oricum influenţat. Tiroidita subacută este o afecţiune subdiagnosticată, deoarece simptomatologia mimează adesea faringita. Frecvenţa maximă de apariţie este între vârsta de 30 şi 50 de ani, femeile fiind afectate de trei ori mai des decât bărbaţii.

Fiziopatologie

Tiroida prezintă un infiltrat inflamator focal caracteristic, cu distrugerea foliculilor tiroidieni şi prezenţa celulelor gigantice multinucleate la nivelul unora dintre foliculi. Afectarea foliculară progresează spre granuloame însoţite de fibroză. În final, tiroida revine la normal, de obicei la câteva luni de la debutul bolii. În timpul fazei iniţiale de distrugere foliculară are loc eliberarea de Tg şi hormoni tiroidieni, ceea ce duce la creşterea nivelului seric al T_4 şi T_3 şi la inhibarea sintezei de TSH (**Fig. 4-9**). În timpul acestei faze de distrugere foliculară, iodocaptarea este scăzută sau nedetectabilă. După câteva săptămâni se epuizează hormonii tiroidieni depozitaţi la nivel tiroidian şi urmează de obicei o fază de hipotiroidism, cu scăderea nivelului T_4 liber (uneori şi a T_3) şi creşterea moderată a TSH. Iodocaptarea revine la normal sau este chiar uşor crescută datorită creşterii TSH. Într-un final, nivelul T_4 şi TSH revin la normal odată cu remiterea bolii.

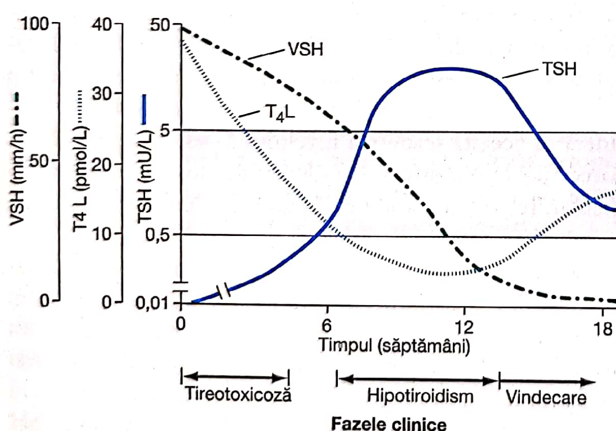


FIGURA 4-9
Evoluţia clinică a tiroiditei subacute. Eliberarea de hormoni tiroidieni este însoţită iniţial de o fază tireotoxică, cu inhibarea secreţiei de hormon tireotrop (TSH). Urmează apoi o fază de hipotiroidism, cu T_4 scăzut şi un nivel al TSH iniţial scăzut, dar care creşte treptat. În timpul fazei de vindecare, nivelul crescut al TSH împreună cu vindecarea leziunilor foliculare duc la normalizarea funcţiei tiroidiene, adesea la câteva luni de la debutul bolii. VSH, viteză de sedimentare a hematiilor; T_4L, T_4 liber.

Manifestări clinice

Pacienţii prezintă de obicei o tiroidă mărită de volum şi dureroasă, însoţită uneori de febră. Pot apărea manifestări de tireotoxicoză sau hipotiroidism, în funcţie de faza bolii. Astenia şi simptomele de infecţie acută de căi respiratorii superioare pot preceda cu câteva luni manifestările legate de tiroidă. La alţi pacienţi debutul este brusc, sever, neprecedat de alte manifestări. Pacienţii se plâng adesea de dureri în gât şi examenul fizic decelează o guşă de dimensiuni reduse, extrem de dureroasă la palpare. Durerea iradiază adesea la nivelul mandibulei sau al urechilor. Evoluţia este de obicei spre vindecare completă, dar poate apărea şi hipertiroidismul permanent, mai ales la pacienţii care prezintă concomitent autoimunitate tiroidiană. La un mic procent dintre pacienţi boala are o evoluţie prelungită, cu durată de câteva luni, cu una sau mai multe recăderi.

Analize de laborator

După cum este ilustrat în Fig. 4-9, funcţia tiroidiană trece de obicei prin trei faze succesive, pe parcursul a 6 luni: (1) faza tireotoxică, (2) faza de hipotiroidism şi (3) faza de vindecare. În faza tireotoxică T_4 şi T_3 sunt crescute, din cauza eliberării din celulele foliculare distruse, iar secreţia TSH este inhibată. Raportul T_4/T_3 este mai mare decât în cazul bolii Graves sau al nodulilor tiroidieni autonomi, când există de obicei o creştere disproporţionată a T_3. Diagnosticul este confirmat de VSH-ul crescut şi de iodocaptarea scăzută. Poate apărea leucocitoză şi anticorpii antitiroidieni sunt negativi.

Dacă diagnosticul este incert, poate fi utilă puncţia cu ac subţire, mai ales pentru că permite diferenţierea unei afectări unilaterale de sângerarea intrachistică sau intratumorală.

TRATAMENT **Tiroidita subacută**

În majoritatea cazurilor, pentru tratamentul simptomatic sunt suficiente doze mari de aspirină (de exemplu, 600 mg la 4-6 ore) sau alt AINS. Dacă acest tratament este ineficient sau dacă pacientul prezintă simptome locale sau sistemice pronunţate, ar trebui administraţi costicosteroizi. Doza iniţială este de obicei de 40-60 mg prednison, în funcţie de severitate. Doza este scăzută treptat pe parcursul a 6-8 săptămâni, dacă evoluţia simptomelor şi a VSH-ului sunt favorabile. Dacă în timpul sevrajului de corticosteroizi apare o recădere, tratamentul ar trebui administrat din nou, iar scăderea dozelor efectuată mai lent. La aceşti pacienţi este util să se aştepte normalizarea iodocaptării înaintea sistării tratamentului. Funcţia tiroidiană ar trebui evaluată o dată la 2-4 săptămâni, prin dozarea TSH şi a T_4 liber. Simptomele de tireotoxicoză se remit spontan, dar pot fi ameliorate cu beta-blocante adrenergice; nu se folosesc antitiroidiene de sinteză în timpul fazei tireotoxice. Dacă faza de hipotiroidism se prelungeşte, poate fi nevoie de

tratament de substituție cu levotiroxină, dar dozele ar trebui să fie destul de mici (50-100 μg/zi) încât să permită vindecarea mediată de TSH.

TIROIDITA INDOLORĂ

Tiroidita indoloră sau *asimptomatică* apare la pacienții cu o afecțiune tiroidiană autoimună subiacentă. Evoluția sa este similară tiroiditei subacute, dar tiroida este foarte puțin sau deloc dureroasă. Această afecțiune apare la până la 5% dintre femei la 3-6 luni după naștere și este denumită în acest caz *tiroidită postpartum*. Pacienții prezintă de regulă o fază de tireotoxicoză de 2-4 săptămâni, apoi o fază de hipotiroidism pentru 4-12 săptămâni, urmată de vindecare; totuși, adesea doar o singură fază este manifestă. Boala se asociază cu prezența ATPO antepartum și este de trei ori mai frecventă la femeile cu diabet zaharat de tip 1. La fel ca în tiroidita subacută, iodocaptarea este inițial redusă. În afară de gușa nedureroasă, tiroidita silențioasă se mai deosebește de tiroidita subacută prin prezența ATPO și VSH normal. În tiroidita silențioasă nu este indicat tratamentul cu corticosteroizi. Pentru simptomele severe de tireotoxicoză se poate administra pe termen scurt propranolol, 20-40 mg de trei sau patru ori pe zi. În faza de hipotiroidism poate fi nevoie de tratament de substituție cu levotiroxină, dar acesta ar trebui întrerupt după 6-9 luni, deoarece boala evoluează întotdeauna spre vindecare. Ulterior se recomandă reevaluare anuală, deoarece la o parte dintre acești pacienți apare hipotiroidismul permanent. Afecțiunea poate apărea și la sarcinile următoare.

TIROIDITA INDUSĂ MEDICAMENTOS

La pacienții care primesc tratament cu citokine, cum ar fi IFN-α sau IL-2, poate apărea tiroidita indoloră. IFN-α, folosit pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus B sau C sau al neoplaziilor hematologice sau cutanate, determină afecțiuni tiroidiene la maxim 5% dintre pacienți. A fost asociat cu tiroidită indoloră, hipotiroidism, boală Graves, care apar mai frecvent la femeile cu ATPO pozitivi înainte de tratament. Pentru efectul amiodaronei asupra tiroidei, vezi mai jos «Efectul amiodaronei asupra funcției tiroidiene».

TIROIDITA CRONICĂ

Autopsiile pacienților eutiroidieni evidențiază tiroidită focală în 20-40% dintre cazuri, aceasta fiind asociată cu prezența markerilor de autoimunitate, în special ATPO. Acești anticorpi sunt de 4-10 ori mai frecvenți la femeile sănătoase decât la bărbați. Cea mai frecventă cauză de tiroidită cronică manifestă clinic este *tiroidita Hashimoto*, o afecțiune autoimună caracterizată printr-o gușă de consistență crescută sau dură, de dimensiuni variabile (vezi mai sus). *Tiroidita Riedel* (tiroidita lemnoasă) este o afecțiune rară, care apare de obicei la femeile de vârstă medie. Debutul este insidios, cu apariția unei guși nedureroase care determină simptome locale prin compresia esofagului, a traheei, venelor jugulare sau a nervilor laringieni recurenți. Arhitectura normală a glandei este distrusă printr-o fibroză densă, care se poate extinde dincolo de capsula tiroidiană. În ciuda afectării histologice importante, disfuncția tiroidiană apare foarte rar. Gușa este dură, nedureroasă, adesea asimetrică, imobilă, ceea ce ridică suspiciunea unui carcinom. Pentru diagnostic este nevoie de biopsie chirurgicală, deoarece puncția cu ac subțire este de obicei neconcludentă. Tratamentul presupune rezolvarea chirurgicală a simptomelor datorate compresiei. Tamoxifenul poate fi de asemenea benefic. Tiroidita Riedel se asociază uneori cu fibroză idiopatică cu alte localizări (retroperitoneală, mediastinală, de căi biliare, plămâni, orbită).

SINDROMUL BOLII EUTIROIDIENE

Orice afecțiune acută severă poate determina variații ale concentrațiilor serice ale TSH și ale hormonilor tiroidieni, în absența unei afecțiuni tiroidiene, de aceea aceste dozări pot induce în eroare. Principala cauză a acestor variații hormonale este eliberarea de citokine precum IL-6. Ar trebui evitată evaluarea de rutină a funcției tiroidiene la pacienții cu boli acute, cu excepția cazurilor când există o puternică suspiciune de afectare tiroidiană.

Cel mai adesea în sindromul bolii eutiroidiene (SBE) se întâlnește scăderea nivelului de T_3 total și liber (sindrom de T_3 scăzut), cu un nivel normal al T_4 și TSH. Gradul de scădere a T_3 se corelează cu severitatea afecțiunii pacientului. Scade conversia periferică a T_4 în T_3 de către deiodinaze, ceea ce duce la creșterea nivelului de revers-T_3 (rT_3). În ciuda acestui efect, creșterea nivelului rT_3 este determinată în principal de scăderea clearance-ului, mai degrabă decât de sinteza crescută. De asemenea, T_4 este metabolizat și în T_3-sulfat, care este lipsit de activitate hormonală. Se consideră că această scădere a nivelului T_3 este adaptativă, deoarece poate fi indusă și la indivizii sănătoși de repausul alimentar. Teleologic, scăderea T_3 ar putea limita catabolismul la indivizii denutriți sau bolnavi.

Pacienții cu stare foarte gravă pot prezenta o scădere dramatică a T_4 total (sindrom de T_4 scăzut). Această stare are un prognostic foarte rezervat. Un factor esențial în scăderea nivelului de T_4 este alterarea legării sale de TBG. La acești pacienți nivelul T_4 liber este de obicei în limite normale, în funcție de tipul de test folosit. Modificarea nivelului TSH reprezintă de asemenea o problemă de interpretare la acești pacienți. Nivelul TSH se poate situa între $< 0,1$ mU/L și 20 mU/L; aceste modificări dispar după vindecarea bolii acute, ceea ce confirmă absența unei afecțiuni tiroidiene subiacente. O posibilă explicație pentru scăderea nivelului TSH este creșterea nivelului cortizolului sau administrarea de corticosteroizi. Mecanismele exacte ale scăderii TSH la 10% dintre pacienți și ale creșterii TSH în 5% dintre cazuri rămân necunoscute, dar ar putea fi mediate de citokine precum IL-12 și IL-18.

Orice boală gravă poate determina variații ale nivelului hormonilor tiroidieni, dar anumite afecțiuni prezintă un tablou caracteristic al modificărilor. Afecțiunile hepatice acute se însoțesc de o creștere inițială a nivelului de T_4 și T_3 total (fără creșterea nivelului hormonilor liberi), din cauza eliberării de TBG; odată cu progresia spre insuficiență hepatică, nivelul hormonilor scade sub limita normală. La 5-30% dintre pacienții cu afecțiuni psihiatrice acute se observă o creștere tranzitorie a nivelului de T_4 total și nelegat, de obicei cu T_3 normal. La acești pacienți nivelul TSH poate fi scăzut tranzitor, normal sau crescut. În stadiile inițiale ale infecției cu HIV, nivelul T_3 și T_4 crește, chiar dacă apare scădere ponderală. Odată cu progresia spre SIDA nivelul T_3 scade, dar TSH rămâne de regulă normal. Insuficiența renală se însoțește de regulă de scăderea concentrației T_3, dar cu un nivel al rT_3 normal mai degrabă decât crescut, datorită unui factor necunoscut care determină creșterea preluării hepatice a rT_3.

Diagnosticul SBE este foarte dificil. Datele anamnestice pot fi limitate, iar pacienții prezintă de obicei multiple dezechilibre metabolice. Printre datele care trebuie luate în considerare sunt antecedentele de afecțiuni tiroidiene și analize anterioare pentru evaluarea funcției tiroidiene, aprecierea severității și a evoluției afecțiunii curente a pacientului, administrarea de medicamente care pot influența funcția tiroidiană sau nivelul hormonilor tiroidieni și dozarea rT_3 alături de nivelul hormonilor tiroidieni liberi și TSH. Diagnosticul de SBE este adesea unul prezumtiv, ținând cont de contextul clinic și de analizele de laborator; doar normalizarea acestor analize odată cu vindecarea bolii acute poate stabili cu certitudine că este vorba de SBE. Tratamentul SBE cu hormoni tiroidieni (T_4 și/sau T_3) este controversat, dar majoritatea experților recomandă doar monitorizarea funcției tiroidiene a pacientului în timpul vindecării, fără a se administra hormoni tiroidieni, cu excepția cazurilor în care există date anamnestice sau clinice care să pledeze pentru hipotiroidism. Este puțin probabil ca această controversă să fie rezolvată în viitorul apropiat prin studii clinice mari, controlate și randomizate, deoarece manifestările clinice și evoluția sunt foarte variabile.

EFECTELE AMIODARONEI ASUPRA FUNCȚIEI TIROIDIENE

Amiodarona este un medicament antiaritmic de clasă III folosit foarte frecvent. El prezintă o structură asemănătoare hormonilor tiroidieni, 39% din masa sa fiind reprezentată de iod. Astfel, doza obișnuită de amiodaronă (200 mg/zi) corespunde unui aport iodat foarte mare, care duce la creșterea iodului seric și urinar de peste patruzeci de ori. Mai mult, deoarece amiodarona se acumulează în țesutul adipos, nivelul crescut de iod persistă > 6 luni după întreruperea tratamentului. Amiodarona inhibă activitatea deiodinazei și metaboliții săi acționează ca antagoniști slabi ai hormonilor tiroidieni. Amiodarona are următoarele efecte asupra funcției tiroidiene: (1) supresia acută și tranzitorie a funcției tiroidiene; (2) hipotiroidism, la pacienții sensibili la efectul inhibitor al unui aport iodat crescut; și (3) tireotoxicoză, care poate fi cauzată fie de efectul Jod-Basedow, din cauza aportului iodat crescut la pacienții cu GMN sau boală Graves incipientă, fie de o afecțiune asemănătoare tiroiditei.

Inițierea tratamentului cu amiodaronă se asociază adesea cu scăderea tranzitorie a nivelului T_4, din cauza efectului inhibitor al iodului asupra secreției de T_4. Curând, majoritatea pacienților scapă de sub această supresie a funcției tiroidiene indusă de iod (efectul Wolff-Chaikoff) și devin dominante efectul inhibitor asupra deiodinazei și acțiunea asupra receptorilor pentru hormonii tiroidieni. Toate acestea duc la următoarele modificări ale probelor de laborator: creșterea T_4, scăderea T_3, creșterea rT_3 și creșterea tranzitorie a TSH (până la 20 mU/L). În 1-3 luni, TSH revine la un nivel normal sau ușor scăzut.

Incidența hipotiroidismului indus de amiodaronă variază în funcție de zona geografică, depinzând se pare de aportul de iod. În țările fără deficit de iod, cum ar fi SUA, hipotiroidismul apare la până la 13% dintre pacienții care primesc amiodaronă, dar este mai rar (incidența <6%) în zonele cu un aport iodat mai scăzut, precum Italia sau Spania. Patogeneza pare să implice incapacitatea tiroidei de a scăpa de sub efectul Wolff-Chaikoff în cazul tiroiditei autoimune. Prin urmare, hipotiroidismul indus de amiodaronă pare a fi mai frecvent la femei și la pacienții cu ATPO pozitivi. Acest efect secundar nu necesită de regulă întreruperea tratamentului cu amiodaronă, deoarece eutiroidia poate fi restabilită prin administrarea de levotiroxină. Ar trebui să se monitorizeze nivelul TSH, deoarece nivelul T_4 este adesea crescut datorită motivelor prezentate mai sus.

Controlul tireotoxicozei induse de amiodaronă (TIA) este complicat de faptul că există mai multe cauze de tireotoxicoză și că nivelul crescut de hormoni tiroidieni agravează aritmiile subiacente și boala cardiacă ischemică. Tratamentul cu amiodaronă duce la apariția tireotoxicozei la 10% dintre pacienți, în zonele cu deficit de iod, și la 2% dintre pacienți în zonele cu aport iodat crescut. Există două forme majore de TIA, deși unii pacienți pot prezenta trăsături ale ambelor. Tipul 1 de TIA se asociază cu o afecțiune tiroidiană subiacentă (boală Graves subclinică sau gușă nodulară). Sinteza hormonilor tiroidieni devine excesivă din cauza aportului crescut de iod (fenomenul Jod-Basedow). Tipul 2 de TIA apare la persoanele fără anomalii tiroidiene intrinseci și este produs de activarea lizozomală indusă de medicament, care duce la tiroidită distructivă cu acumularea de histiocite în tiroidă. Formele ușoare de TIA tip 2 se pot vindeca spontan sau pot duce la hipotiroidism, ocazional. Ecografia tiroidiană cu Doppler color arată vascularizație crescută în TIA tip 1 și vascularizație scăzută în TIA tip 2. Scintigrafia tiroidiană este dificil de interpretat în acest context, deoarece nivelul seric crescut de iod duce la captarea scăzută a trasorului. Totuși, prezența unei iodocaptări normale sau crescute favorizează apariția TIA tip 1.

Dacă este posibil, în TIA ar trebui întreruptă administrarea medicamentului, deși acest lucru este cel mai adesea dificil de realizat din cauza cardiopatiei subiacente. Întreruperea amiodaronei nu va avea un efect imediat, din cauza depozitelor și a timpului lung de înjumătățire. În TIA tipul 1 se pot folosi antitiroidiene de sinteză în doze mari, dar sunt adesea ineficiente. În TIA tip 2, substanțele de contrast iodate, precum ipodatul de sodiu (500 mg/zi) sau tiropanoatul de sodiu (500 mg de 1-2 ori/zi) scad rapid nivelul de T_4 și T_3, scad conversia $T_4 \rightarrow T_3$ și pot inhiba captarea tisulară a hormonilor tiroidieni. Percloratul de potasiu, 200 mg la 6 ore, a fost folosit pentru scăderea cantității de iod de la nivelul tiroidei. Tratamentul cu perclorat poate duce la agranulocitoză, deși riscul pare relativ mic în cazul administrării pe termen scurt. Corticoterapia, în aceleași doze ca pentru tiroidita subacută, are un efect variabil în TIA tip 2. Litiul blochează eliberarea de hormoni tiroidieni și poate aduce un mic beneficiu terapeutic. Tiroidectomia subtotală duce la scăderea rapidă a nivelului hormonilor tiroidieni și poate fi cea mai eficientă soluție pe termen lung, dacă pacientul poate tolera intervenția fără riscuri.

FUNCȚIA TIROIDIANĂ ÎN TIMPUL SARCINII

Există cinci factori care influențează funcția tiroidiană în timpul sarcinii: (1) creșterea tranzitorie a hCG în primul trimestru de sarcină, care stimulează receptorii pentru TSH; (2) creșterea TBG în primul trimestru din cauza estrogenilor, care continuă pe tot parcursul sarcinii: (3) modificările la nivelul sistemului imun, care duc la declanșarea, exacerbarea sau ameliorarea unei afecțiuni tiroidiene autoimune subiacente (vezi mai sus); (4) creșterea clearance-ului hormonilor tiroidieni datorită metabolizării lor la nivel placentar; și (5) creșterea excreției urinare a iodului, care poate duce la scăderea sintezei hormonilor tiroidieni în zonele cu aport iodat la limita inferioară. Femeile cu un aport iodat redus (< 50 μg/zi) prezintă riscul cel mai mare de apariție a unei guși în perioada sarcinii și ar trebui luată în considerare administrarea de suplimente de iod, pentru evitarea hipotiroidismului matern și fetal și a apariției gușei neonatale.

Creșterea nivelului seric al hCG din primul trimestru de sarcină duce la o creștere reciprocă a TSH-ului, care persistă până la jumătatea sarcinii. Se pare că acest lucru este determinat de faptul că hCG în concentrație foarte mare se leagă slab de R-TSH. Au fost descrise cazuri rare de variante ale R-TSH care duc la amplificarea legării hCG și a activării R-TSH. hCG induce modificări ale funcției tiroidiene care duc la apariția unui hipertiroidism gestațional tranzitor și/sau a *hiperemesis gravidarum*, o afecțiune caracterizată prin greață și vărsături severe și risc de hipovolemie. Folosirea antitiroidienelor de sinteză este rareori necesară, iar reechilibrarea volemică parenterală este de regulă suficientă până la remiterea afecțiunii.

Hipotiroidismul matern apare la 2-3% dintre femeile la vârsta fertilă și se asociază cu risc crescut de retard de creștere la făt. Prin urmare, ar trebui efectuat screening-ul hipotiroidismului prin dozarea TSH în etapele timpurii ale sarcinii și eventual la femeile care plănuiesc să rămână însărcinate, mai ales dacă prezintă gușă sau au antecedente familiale de afecțiuni tiroidiene autoimune. În timpul sarcinii necesarul de hormoni tiroidieni crește cu 25-50 μg/zi.

GUȘA ȘI NODULII TIROIDIENI

Termenul de *gușă* se referă la o glandă tiroidă mărită de volum. Defectele de sinteză a hormonilor, deficitul de iod, afecțiunile autoimune și nodulii tiroidieni pot duce toate la apariția gușii, deși prin mecanisme diferite. Defectele de sinteză hormonală și deficitul de iod duc la scăderea secreției de hormoni tiroidieni, ceea ce determină creșterea nivelului TSH, care stimulează hiperplazia tiroidei ca mecanism compensator pentru a contracara insuficiența sintezei hormonale. Boala Graves și tiroidita Hashimoto sunt însoțite de asemenea de gușă. În boala Graves, gușa este cauzată în primul rând de efectele TSI mediate de R-TSH. Forma gușogenă a tiroiditei Hashimoto apare din cauza unor defecte dobândite ale sintezei hormonilor tiroidieni, ceea ce duce la creșterea nivelului TSH cu mărirea consecutivă a volumului glandei. Infiltratul limfocitar și factorii de creștere generați de sistemul imun contribuie de asemenea la mărirea de volum a tiroidei din tiroidita Hashimoto. Nodulii tiroidieni reprezintă creșterea dezorganizată a celulelor tiroidiene, combinată adesea cu fibrozarea progresivă. Deoarece tratamentul gușii depinde de etiologie, detectarea unei tiroide mărite de volum la examenul fizic ar trebui să declanșeze investigații mai amănunțite pentru identificarea cauzei.

Nodulii tiroidieni apar frecvent, fiind descoperiți la aproximativ 3-7% dintre adulți la examenul fizic. Folosindu-se tehnici mai sensibile, cum ar fi ecografia tiroidiană, aceștia sunt evidențiați la > 25% dintre adulți. Nodulii tiroidieni pot fi solitari sau multipli, funcționali sau nefuncționali.

GUȘA DIFUZĂ SIMPLĂ (NETOXICĂ)

Etiologie și patogeneză

Atunci când mărirea difuză de volum a tiroidei nu este însoțită de noduli sau hipertiroidism, se numește *gușă difuză netoxică*. Se mai numește și *gușă simplă*, datorită absenței nodulilor, sau *gușă coloidală*, datorită prezenței unor foliculi uniformi, plini cu coloid. Pe plan global, gușa simplă este cauzată cel mai adesea de deficitul de iod și poartă numele de *gușă endemică* atunci când afectează > 5% din populație. În regiunile nonendemice apare *gușa sporadică*, cauza fiind de obicei necunoscută. Mărirea de volum a tiroidei la adolescenți este numită uneori *gușă juvenilă*. În general, gușa apare mai frecvent la femei decât la bărbați,

probabil din cauza prevalenței mai mari a afecțiunilor autoimune subiacente și a necesarului crescut de iod din perioada sarcinii.

În zonele cu deficit de iod, mărirea de volum a tiroidei reflectă efortul compensator de a capta iodul și a produce suficienți hormoni tiroidieni, în condițiile în care sinteza hormonală este relativ ineficientă. Oarecum surprinzător, nivelul TSH este de obicei normal sau doar ușor crescut, ceea ce indică o sensibilitate crescută la acțiunea TSH sau activarea altor căi ce determină creșterea de volum a glandei. Iodul pare a exercita un efect direct asupra vascularizației glandei și poate afecta indirect creșterea volumului, prin substanțe vasoactive precum endotelinele și acidul nitric. Gușa endemică mai poate fi cauzată și de expunerea la *factori gușogeni* din mediu, cum ar fi rădăcina de manioc, care conține un tiocianat, legume din familia Cruciferae (de exemplu, varza de Bruxelles, varza, conopida) și laptele din regiunile unde iarba conține gușogeni. Deși relativ rare, defectele moștenite ale sintezei hormonilor tiroidieni duc la apariția unei gușe difuze netoxice. Au fost descrise anomalii ale fiecărei etape ale sintezei hormonale: transportul iodului (NIS), sinteza Tg, organificarea și cuplarea (TPO) și reutilizarea iodului (dehalogenaza).

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

Dacă funcția tiroidiană este normală, majoritatea gușelor sunt asimptomatice. Hemoragia spontană într-un chist sau nodul poate determina durere și mărire de volum localizate și cu debut brusc. Examenul fizic al unei gușe difuze relevă o glandă mărită simetric, nedureroasă, de regulă de consistență elastică, fără noduli palpabili. Gușa este definită, oarecum arbitrar, ca prezența unui lob lateral de volum mai mare decât policele individului examinat. Dacă tiroida are dimensiuni considerabile, poate determina compresie traheală sau esofagiană. Totuși, aceste manifestări sunt excepționale în absența nodulilor sau a fibrozei. *Gușa plonjantă* poate determina obstrucția aperturii toracice superioare. *Semnul Pemberton* reprezintă apariția lipotimiilor, însoțite de congestie facială și jugulare externe turgescente, la ridicarea brațelor deasupra capului, o manevră care duce la coborârea tiroidei la nivelul aperturii toracice superioare. La pacienții cu semne sau simptome de obstrucție gușa plonjantă ar trebui evaluată prin probe funcționale respiratorii și CT sau RMN.

La toți pacienții cu gușă ar trebui evaluată funcția tiroidiană, pentru excluderea tireotoxicozei și a hipotiroidismului. Mai ales în zonele cu deficit de iod se poate descoperi un T_4 total scăzut, cu T_3 și TSH normal, ceea ce arată creșterea conversiei $T_4 \rightarrow T_3$. Un TSH scăzut, mai ales la pacienții vârstnici, sugerează posibilitatea autonomiei tiroidiene sau a unei boli Graves nediagnosticate, care determină tireotoxicoză subclinică. Dozarea ATPO poate fi utilă pentru identificarea pacienților cu risc crescut de afecțiuni tiroidiene autoimune. Un nivel scăzut al ioduriei (< 10 μg/dL) pledează pentru diagnosticul de deficit de iod. De obicei nu este necesară efectuarea unei scintigrafii tiroidiene, aceasta arătând creșterea iodocaptării în cazul deficitului de iod și a majorității cazurilor de dishormonogeneză. Ecografia nu este indicată de rutină în evaluarea gușei difuze, ci doar atunci când examenul fizic decelează un nodul palpabil.

TRATAMENT **Gușa difuză netoxică (simplă)**

În cazul deficitului de iod, tratamentul cu suplimente de iod sau substituția hormonală induc o regresie în grade variabile a gușii, în funcție de durata de evoluție a acesteia și de gradul de fibroză apărut. Din cauza riscului unei autonomii tiroidiene subiacente, la pacienții cu gușă terapia substitutivă cu tiroxină ar trebui instituită cu atenție, mai ales dacă TSH bazal este spre limita inferioară a normalului. La pacienții mai tineri se poate începe cu o doză de levotiroxină de 100 μg/zi, ajustată încât nivelul TSH să scadă spre limita inferioară a normalului, dar rămânând detectabil. La pacienții vârstnici tratamentul ar trebui inițiat cu 50 μg/zi. Eficacitatea tratamentului este mai mare la pacienții tineri și la cei cu gușă de consistență elastică. O regresie semnificativă apare de obicei după 3-6 luni de tratament; după această perioadă este puțin probabil ca regresia să mai apară. La mai puțin de o treime dintre pacienții vârstnici sau care prezintă un grad de leziuni nodulare sau fibroză apare reducerea semnificativă în dimensiuni a gușii. Chirurgia este foarte rar indicată în tratamentul gușii difuze. Excepție fac cazurile cu compresie traheală documentată sau obstrucție a aperturii toracice superioare, care apar mai frecvent în cazul gușii multinodulare plonjante (vezi mai jos). Tiroidectomia totală sau subtotală, din cauza acestor simptome sau din motive cosmetice, ar trebui realizată de către un chirurg experimentat, pentru scăderea ratei complicațiilor, care apar în 10% dintre cazuri. După chirurgie ar trebui instituit un tratament supresiv blând cu levotiroxină, pentru prevenirea recurenței gușii. În majoritatea cazurilor tratamentul cu iod radioactiv reduce dimensiunile gușii cu aproximativ 50% în 6-12 luni. Rareori, poate determina creșterea tranzitorie de volum a tiroidei, lipsită de importanță, cu excepția cazurilor când determină compresie traheală severă. Dacă nu primesc tratament cu levotiroxină, după radioiodoterapie pacienții ar trebui reevaluați periodic din cauza riscului de hipotiroidism.

GUȘA MULTINODULARĂ NETOXICĂ

Etiologie și patogeneză

În funcție de populația studiată, GMN apare la 12% dintre adulți. GMN este mai frecventă la femei decât la bărbați și prevalența ei crește cu vârsta. Apare mai frecvent în zonele cu deficit de iod, dar poate apărea și în regiunile cu aport

iodat corespunzător, ceea ce arată că în patogeneza ei sunt implicați factori multipli, genetici, autoimuni și de mediu.

Există de regulă o mare variabilitate în ceea ce privește dimensiunea nodulilor. Examenul anatomopatologic arată o gamă largă de modificări, de la regiuni hipercelulare până la zone chistice pline cu coloid. Poate apărea fibroză extensivă și există zone de hemoragie sau infiltrare limfocitară. Cu ajutorul tehnicilor de biologie moleculară se poate demonstra că majoritatea nodulilor au origine policlonală, ceea ce sugerează o hiperplazie determinată de factori de creștere sau citokine, sintetizați local. TSH, care de obicei nu este crescut, ar putea avea un rol permisiv sau contributor. În cadrul GMN pot apărea și formațiuni monoclonale, ceea ce indică o mutație genică care conferă celulelor fiice un avantaj selectiv de creștere.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienților cu GMN sunt asimptomatici și, prin definiție, eutiroidieni. GMN apare de obicei insidios și este descoperită la un examen fizic de rutină sau atunci când un individ observă o formațiune în regiunea cervicală. Dacă gușa este destul de voluminoasă poate duce în cele din urmă la simptome compresive cum ar fi disfagia, dispneea (compresie traheală) sau pletoră (congestie venoasă), dar aceste simptome sunt rare. În cazurile de GMN simptomatice este vorba de obicei de guși extrem de voluminoase și/sau cu zone de fibroză care determină compresie. O durere bruscă în cazul unei GMN este determinată de obicei de hemoragia într-un nodul, dar ar trebui să ridice și suspiciunea unui carcinom invaziv. Disfonia, prin afectarea nervului laringian recurent, este de asemenea un semn de malignitate.

Diagnostic

La examenul fizic arhitectura glandei apare modificată și se pot palpa noduli multipli de diverse mărimi. Deoarece mulți dintre noduli sunt localizați profund, posterior sau substernal, nu este posibilă palparea tuturor nodulilor. Ar trebui dozat nivelul TSH pentru excluderea hiper- sau hipotiroidismului subclinic, dar de regulă funcția tiroidiană este normală. Traheea este frecvent deviată, dar compresia trebuie să depășească de obicei 70% din diametrul tiroidian pentru a apărea o afectare semnificativă a căilor aeriene. Se pot realiza probe funcționale respiratorii, care permit evaluarea consecințelor funcționale ale compresiei și depistează traheomalacia, care determină tipic stridor inspirator. Prin CT sau RMN se poate aprecia structura gușii și extinderea intratoracică, adesea mai importantă decât ar părea la examenul fizic. Tranzitul baritat esogastroduodenal poate evidenția gradul de compresie esofagiană. Riscul de malignitate al GMN este asemănător cu cel al nodulilor solitari. Ecografia permite identificarea nodulilor care ar trebui biopsiați, adică nodulii voluminoși, dominanți, cu caractere ecografice sugestive de malignitate (de exemplu, microcalcificări, hipoecogenitate, hipervascularizație).

TRATAMENT **Gușa multinodulară netoxică**

Majoritatea GMN netoxice pot fi tratate conservator. Supresia T_4 nu duce la reducerea dimensiunilor gușii decât arareori și prezintă riscul de tireotoxicoză, mai ales dacă există autonomie funcțională subiacentă sau aceasta apare în timpul tratamentului. Dacă se folosește levotiroxină, ar trebui început cu doze mici (50 μg), cu creștere treptată, odată cu monitorizarea TSH pentru evitarea supresiei excesive. Ar trebui evitate substanțele de contrast iodate și alte substanțe conținând iod, din cauza riscului de inducere a *efectului Jod-Basedow*, caracterizat prin creșterea sintezei de hormoni tiroidieni la nivelul nodulilor autonomi. Tratamentul cu iod radioactiv este folosit din ce în ce mai des, deoarece duce adesea la scăderea dimensiunilor gușii și poate determina frecvent ablația selectivă a regiunilor autonome. Doza de I^{131} depinde de dimensiunile gușii și de gradul de iodocaptare, dar este de obicei de 3,7 MBq (0,1 mCi) pe gram de țesut, corectată în funcție de captare [doza uzuală este de 370-1 070 MBq (10-29 mCi)]. Poate fi nevoie de administrări repetate. La majoritatea pacienților se poate obține o reducere a dimensiunilor tiroidiei cu 40-50%. Îngrijorarea inițială față de mărirea volumului tiroidei indus de radiații, determinând compresie traheală, a diminuat, deoarece studiile recente au arătat că această complicație este rară. Atunci când apare compresia acută, poate fi nevoie de tratament cu corticosteroizi sau de intervenție chirurgicală. Hipotiroidismul secundar radioiodoterapiei este mai rar decât în cazul bolii Graves. Totuși, tireotoxicoza autoimună poate apărea la maxim 5% dintre pacienții tratați pentru GMN netoxică. Tratamentul chirurgical este foarte eficient, dar nu lipsit de riscuri, mai ales la pacienții vârstnici, cu afecțiuni cardiovasculare.

GUȘA MULTINODULARĂ TOXICĂ

Patogeneza GMN toxice pare a fi similară celei a GMN netoxice; principala diferență este prezența autonomiei funcționale în cazul GMN toxice. Bazele moleculare ale autonomiei în GMN toxică rămân necunoscute. La fel ca în cazul GMN netoxice, numeroși noduli sunt policlonali, în timp ce alții sunt monoclonali, cu diverse origini. Anomaliile genetice despre care se știe că conferă autonomie funcțională, cum ar fi mutațiile activatoare ale R-TSH sau $G_S\alpha$ (vezi mai jos), nu sunt întâlnite de obicei în regiunile autonome ale GMN netoxice.

Pe lângă manifestările gușii, tabloul clinic al GMN toxice mai cuprinde hipertiroidism subclinic sau tireotoxicoză ușoară. Pacientul este de obicei vârstnic și poate prezenta fibrilație atrială sau palpitații, tahicardie, nervozitate, tremor sau scădere ponderală. Expunerea recentă la iod, din substanțe de contrast sau alte surse, poate precipita sau

agrava tireotoxicoza. Nivelul TSH este scăzut. Nivelul T_4 poate fi normal sau doar ușor crescut; T_3 crește mai mult decât T_4. Scintigrafia tiroidiană arată captare heterogenă, cu numeroase regiuni de captare crescută sau scăzută; radioiodocaptarea pe 24 ore poate să nu fie crescută.

TRATAMENT **Gușa toxică multinodulară**

Tratamentul GMN toxice este foarte dificil. Antitiroidienele de sinteză, adesea în combinație cu beta-blocante, permit normalizarea funcției tiroidiene și controlul manifestărilor clinice ale tireotoxicozei. Totuși, acest tratament stimulează creșterea în dimensiuni a gușei și, spre deosebire de boala Graves, nu există remisiuni spontane. Tratamentul cu iod radioactiv poate fi folosit pentru controlul zonelor de autonomie și reducerea dimensiunilor gușii. De obicei persistă totuși un oarecare grad de autonomie, probabil deoarece apar numeroase noi zone de autonomie pe măsură ce altele sunt tratate. Oricum, ar trebui luată în considerație o ședință de radioiodoterapie înainte ca pacienții, de obicei vârstnici, să fie supuși intervenției chirurgicale. Chirurgia permite tratamentul definitiv al tireotoxicozei subiacente precum și al gușii. Înainte de operație ar trebui restaurat eutiroidismul prin antitiroidiene de sinteză.

NODUL SOLITAR AUTONOM

Un nodul tiroidian unic, cu secreție autonomă, este denumit *adenom toxic*. Patogeneza acestei afecțiuni a fost elucidată prin demonstrarea efectelor funcționale ale mutațiilor care stimulează calea de semnalizare a R-TSH. Majoritatea pacienților cu adenoame toxice au dobândit mutații somatice activatoare ale R-TSH (**Fig. 4-10**). Aceste mutații, localizate în principal în regiunea transmembranară a receptorului, determină cuplarea constitutivă a receptorului cu $G_{s\alpha}$ și creșterea nivelului AMP ciclic, ceea ce duce la stimularea proliferării și funcționării celulelor foliculare tiroidiene. Mai rar, pot apărea mutații la nivelul $G_{s\alpha}$. Aceste mutații, similare celor din sindromul McCune-Albright (Cap. 10) sau într-un subtip de adenoame cu originea în celulele somatotrope (Cap. 2), inhibă hidroliza GTP, determinând de asemenea activarea constitutivă a căii de semnalizare a AMP ciclic. Majoritatea studiilor au evidențiat la > 90% dintre pacienții cu adenoame toxice mutații activatoare, la nivelul genelor R-TSH sau al $G_{s\alpha}$.

Tireotoxicoza este de obicei ușoară. Acest diagnostic este sugerat de prezența unui nodul tiroidian, de regulă destul de mare pentru a fi palpat, și de absența manifestărilor clinice caracteristice bolii Graves sau altor cauze de tireotoxicoză. Scintigrafia tiroidiană pune diagnosticul de certitudine, evidențiind creșterea localizată a captării în zona nodulului autonom, cu captare scăzută în restul glandei, deoarece activitatea tiroidei normale este supresată.

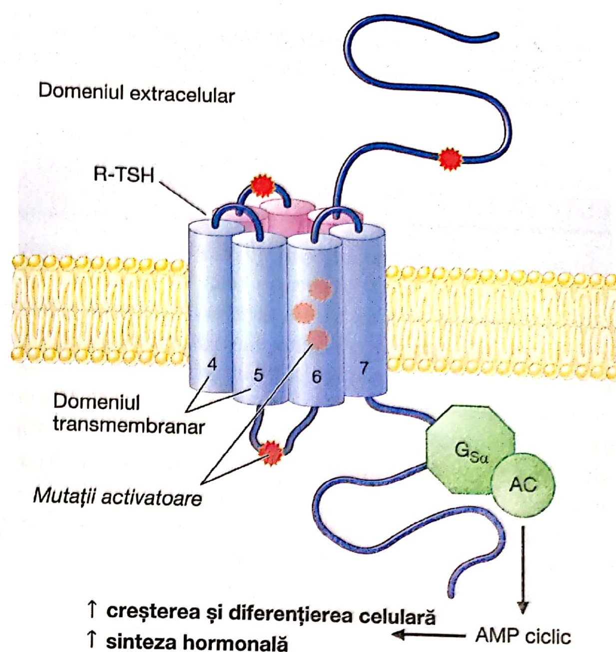


FIGURA 4-10
Mutațiile activatoare ale R-TSH. Mutațiile (*) care duc la activarea receptorului hormonului tireotrop (R-TSH) sunt localizate în principal la nivelul buclei transmembranare 5 și ale buclei intracelulare 3, deși au fost descrise mutații cu diverse alte localizări. Consecința acestor mutații este inducerea unor modificări conformaționale care mimează efectul legării TSH, ducând astfel la cuplarea cu proteina G stimulatoare ($G_{s\alpha}$) și activarea adenilat ciclazei (AC), o enzimă care sintetizează AMP ciclic.

TRATAMENT **Nodul solitar autonom**

Tratamentul de elecție este de obicei ablația prin iod radioactiv. Deoarece funcția tiroidei normale este supresată, I^{131} se concentrează la nivelul nodulului hiperfuncțional, în țesutul sănătos captarea și leziunile fiind minime. S-a demonstrat că doze relativ mari de iod radioactiv [de exemplu, 379-1 110 MBq (10-29,9 mCi) I^{131}] duc la remiterea tireotoxicozei în 3 luni la aproximativ 75% dintre pacienți. La < 10% dintre pacienți va apărea hipotiroidismul în următorii 5 ani. Rezecția chirurgicală este, de asemenea, eficientă și este limitată la enucleerea adenomului sau lobectomie, cu păstrarea funcției tiroidiene și minimizarea riscului de hipoparatiroidism sau de lezare a nervilor laringieni recurenți. Tratamentul medicamentos cu antitiroidiene de sinteză și beta-blocante permite normalizarea funcției tiroidiene, dar nu reprezintă o terapie optimă pe termen lung. În unele centre s-a reușit ablația nodulilor hiperfuncționali prin injectarea repetată de etanol sau ablație termică percutanată

cu radiofrecvență sub ghidaj ecografic; aceste metode se pot utiliza și pentru reducerea dimensiunilor nodulilor tiroidieni nefuncționali.

TUMORILE BENIGNE

În tabelul 4-9 sunt prezentate diferitele tipuri de noduli tiroidieni benigni. Aceste afecțiuni sunt frecvente (5-10% dintre adulți), mai ales dacă evaluarea se face prin tehnici sensibile precum ecografia. Riscul de malignitate este foarte mic în cazul *adenoamelor macrofoliculare* și al *adenoamelor normofoliculare*. Cele *microfoliculare, trabeculare* și *cu celule Hürthle* sunt mai alarmante și mai greu de interpretat din punct de vedere histologic. Aproximativ o treime dintre nodulii palpabili reprezintă chisturi tiroidiene. Acestea pot fi recunoscute datorită aspectului lor ecografic sau datorită aspirației unei cantități mari de lichid roz sau gălbui (coloid).

TABELUL 4-9

CLASIFICAREA TUMORILOR TIROIDIENE

Benigne	
Adenoame foliculare	
Macrofolicular (coloidal)	
Normofolicular (simplu)	
Microfolicular (fetal)	
Trabecular (embrionar)	
Cu celule Hürthle (oncocitic)	
Maligne	**Prevalența aproximativă (%)**
Cu originea în celulele foliculare	
Carcinoame bine diferențiate	
Carcinoame papilare	80–90
Papilar pur	
Variantă foliculară	
Cu scleroză difuză	
Cu celule înalte sau columnare	
Carcinoame foliculare	5–10
Minim invaziv	
Invaziv extins	
Cu celule Hürthe (oncocitic)	
Carcinom insular	
Carcinoame nediferențiate (anaplastice)	
Carcinoame cu originea în celulele C (secretante de calcitonină)	
Carcinom tiroidian medular	<10
Sporadic	
Familial	
MEN 2	
Alte malignități	
Limfoame	1–2
Sarcoame	
Metastaze	
Altele	

Abrevieri: MEN, sindromul de neoplazii endocriniene multiple.

Multe dintre ele reprezintă leziuni mixte, chistice și solide, caz în care este de preferat aspirația unor componente celulare sub ghidaj ecografic sau cultura celulelor după centrifugarea conținutului chisturilor. Chisturile recidivează foarte frecvent, chiar în urma aspirației complete, și multe dintre acestea necesită rezecție chirurgicală dacă sunt mari sau dacă examinarea histologică ridică suspiciunea de malignitate. Se mai folosește și sclerozarea chisturilor, cu rate variabile de succes, dar este adesea o procedură dureroasă și poate fi complicată de infiltrarea agentului sclerozant.

Tratamentul nodulilor benigni este similar celui al GMN. Supresia secreției de TSH prin administrarea de levotiroxină duce la scăderea în dimensiuni a aproximativ 30% dintre noduli și poate preveni creșterea lor ulterioară. Nivelul TSH ar trebui menținut spre limita inferioară a normalului, presupunând că nu există contraindicații în acest sens; o alternativă este monitorizarea nodulilor fără supresia TSH. Dacă dimensiunile unui nodul nu scad după 6-12 luni de tratament supresiv, acesta ar trebui întrerupt, deoarece este puțin probabil să se obțină vreun beneficiu în urma terapiei pe termen lung; de asemenea, trebuie luat în considerare riscul de tireotoxicoză iatrogenă subclinică.

CANCERUL TIROIDIAN

Carcinomul tiroidian reprezintă cea mai frecventă neoplazie a sistemului endocrin. Tumorile maligne cu originea în epiteliul folicular sunt clasificate în funcție de aspectul histologic. Tumorile bine diferențiate, cum ar fi carcinomul tiroidian papilar (CTP) sau carcinomul tiroidian folicular (CTF) sunt adesea curabile, și prognosticul este bun dacă boala este descoperită într-un stadiu incipient. În schimb, carcinomul tiroidian anaplazic (CTA) este agresiv, răspunde slab la tratament și prezintă un prognostic foarte rezervat.

Incidența cancerului tiroidian (aproximativ 9/100 000 de locuitori, pe an) crește cu vârsta, atingând un platou cam după vârsta de 50 ani (Fig. 4-11). Vârsta reprezintă de asemenea un important factor prognostic – cancerul tiroidian la vârste tinere (< 20 ani) sau la persoane mai în vârstă (> 45 ani) are un prognostic mai prost. Cancerul tiroidian este de două ori mai frecvent la femei decât la bărbați, dar sexul masculin este un factor de prognostic prost. Alți factori de risc importanți sunt antecedentele de radioterapie în copilărie în regiunea capului sau a gâtului, dimensiunea mare a nodulului (≥ 4 cm), o tumoră imobilă sau invazia ganglionară și prezența metastazelor (Tabelul 4-10).

Există câteva caracteristici ale cancerului tiroidian care facilitează tratamentul: (1) nodulii tiroidieni sunt foarte ușor palpabili, ceea ce permite detecția precoce și puncția cu ac subțire; (2) iodul radioactiv poate fi folosit pentru diagnosticul (I^{123}) și tratamentul (I^{131}) cancerului tiroidian bine diferențiat, datorită fenomenului unic de captare a iodului al glandei tiroide; și (3) există markeri serici care permit detecția bolii reziduale sau recurente, cum ar fi concentrația de Tg pentru CTP și CTF și a calcitoninei în cazul carcinomului tiroidian medular (CTM).

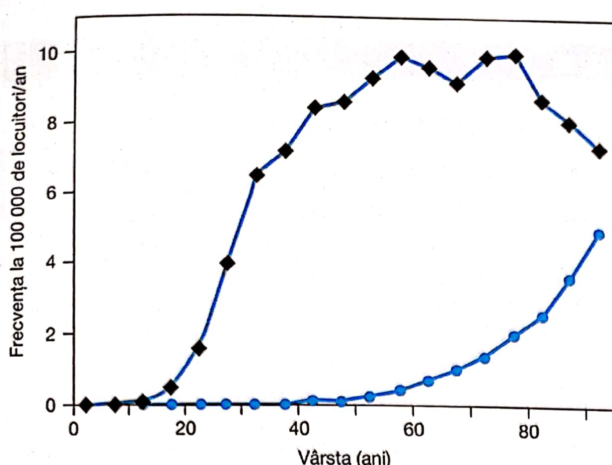


FIGURA 4-11

Incidența (—♦—) și rata de mortalitate (—•—) a cancerului tiroidian invaziv în funcție de vârstă. *(După L.A.G. Ries și colab. (ed.): SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996, Bethesda, National Cancer Institute, 1999.)*

TABELUL 4-10

FACTORII DE RISC PENTRU CARCINOM TIROIDIAN LA PACIENȚII CU UN NODUL TIROIDIAN

- Radioterapie în zona capului și a gâtului
- Vârsta < 20 sau > 45 ani
- Afectare bilaterală
- Dimensiuni crescute ale nodulului (> 4 cm)
- Tumoră cervicală nouă sau în creștere
- Sex masculin
- Antecedentele familiale de cancer tiroidian sau MEN-2
- Paralizia de corzi vocale, disfonia
- Nodul aderent la structurile adiacente
- Extensie extratiroidiană
- Suspiciunea de invazie ganglionară
- Deficitul de iod (cancer folicular)

Abrevieri: MEN, sindromul neoplaziilor endocriniene multiple.

TABELUL 4-11

CLASIFICAREA CANCERULUI TIROIDIAN[a]

Carcinom tiroidian papilar sau folicular		
	< 45 ani	> 45 ani
Stadiul I	Orice T, orice N, M0	T_1, N0, M0
Stadiul II	Orice T, orice N, M1	T_2 sau T_3, N0, M0
Stadiul III	—	T4, N0, M0 Orice T, N1, M0
Stadiul IV	—	Orice T, orice N, M1
Carcinom tiroidian anaplazic		
Stadiul IV	Toate cazurile sunt considerate în stadiul IV	
Carcinom tiroidian medular		
Stadiul I	T_1, N0, M0	
Stadiul II	T_2–T_4, N0, M0	
Stadiul III	Orice T, N1, M0	
Stadiul IV	Orice T, orice N, M1	

[a] Criteriile sunt: T, dimensiunile și extinderea tumorii primare (T_1 < =1 cm, 1 cm < $T_2 \leq$ 4 cm; T_3 > 4 cm; T_4 – invazie directă dincolo de capsula tiroidei); N, absența (N0) sau prezența (N1) invaziei ganglionilor limfatici regionali; M, absența (M0) sau prezența (M1) metastazelor.
Sursă: Sistemul de stadializare a cancerului tiroidian folosind clasificarea TNM, elaborat de American Joint Comittee for Cancer.

CLASIFICARE

Carcinoamele tiroidiene pot avea originea în oricare dintre tipurile de celule care alcătuiesc glanda, cum ar fi celulele foliculare, celulele C secretante de calcitonină, limfocitele, elemente ale stromei și ale vaselor, precum și metastaze din alte locații (Tabelul 4-9).

American Joint Comitee on Cancer (AJCC) a stabilit un sistem de stadializare bazat pe clasificarea TNM (Tabelul 4-11). Mai există și alte clasificări și sisteme de stadializare folosite frecvent, dintre care unele pun accentul mai ales pe caracteristicile histologice sau factorii de risc precum vârsta sau sexul.

PATOGENEZĂ ȘI GENETICĂ

Radiațiile

Primele studii asupra patogenezei cancerului tiroidian s-au axat pe rolul radiațiilor externe, care predispun la rupturi cromozomiale și duc probabil la rearanjări ale materialului genetic și la pierderea genelor supresoare tumorale. În trecut iradierea terapeutică a mediastinului, a feței, a capului și a gâtului era folosită pentru tratarea a diverse afecțiuni, printre care și acneea și hipertrofia timusului, a amigdalelor sau a vegetațiilor adenoide. Expunerea la radiații crește riscul de apariție a nodulilor benigni și maligni, este asociată cu cancere multicentrice și determină apariția cancerului tiroidian la o vârstă mai tânără. Radiațiile rezultate în urma accidentelor nucleare cresc, de asemenea, riscul de cancer tiroidian. Copiii par a fi mai sensibili la efectele radiațiilor decât adulții. Este important de menționat că radiația rezultată în urma terapiei cu I^{131} pare a determina o creștere minimă a riscului de cancer tiroidian.

TSH și factorii de creștere

Numeroase cancere tiroidiene diferențiate exprimă receptori pentru TSH și, prin urmare, sunt sensibile la acțiunea TSH. Acesta este motivul pentru care la pacienții cu cancer tiroidian se folosește tratamentul cu T_4 pentru supresia secreției de TSH. Expresia reziduală a receptorilor pentru TSH permite și captarea I^{131} stimulată de TSH (vezi mai jos).

Oncogenele și genele supresoare tumorale

Cancerele tiroidiene sunt monoclonale la origine, ceea ce susține ipoteza că sunt determinate de mutații care conferă unei singure celule un avantaj selectiv de creștere. Pe

TABELUL 4-12

MODIFICĂRILE GENETICE ÎNTÂLNITE ÎN NEOPLAZIILE TIROIDIENE

GENA/PROTEINA	TIPUL GENEI	LOCALIZAREA CROMOZOMIALĂ	ANOMALIA GENETICĂ	TUMORA
Receptorul pentru TSH	RCPG receptor	14q31	Mutații punctiforme	Adenom toxic, carcinom bine diferențiat
$G_{s\alpha}$	Proteină G	20q13.2	Mutații punctiforme	Adenom toxic, carcinom bine diferențiat
RET/CTP	Receptor tirozin-kinazic	10q11.2	Rearanjamente PTC1: (inv(10) q11.2q21) PTC2: (t(10;17) (q11.2;q23)) PTC3: ELE1/TK	CTP
RET	Receptor tirozin-kinazic	10q11.2	Mutații punctiforme	MEN 2, cancer tiroidian medular
BRAF	MEK kinaza	7q24	Mutații punctiforme, rearanjamente	CTP, CTA
TRK	Receptor tirozin-kinazic	1q23-24	Rearanjamente	Gușă multinodulară, CTP
RAS	Transducția semnalului p21	Hras 11p15.5 Kras 12p12.1; Nras 1p13.2	Mutații punctiforme	Carcinom tiroidian bine diferențiat, adenoame
p53	Supresie tumorală, controlul ciclului celular, apoptoză	17p13	Mutații punctiforme Deleții, inserții	Carcinom anaplazic
APC	Supresie tumorală, gena polipozei colonice	5q21-q22	Mutații punctiforme	Carcinom anaplazic, asociat și cu polipoza colonică familială
p16 (MTS1, CDKN2A)	Supresie tumorală, controlul ciclului celular	9p21	Deleții	Carcinoame bine diferențiate
p21/WAF	Supresie tumorală, controlul ciclului celular	6p21.2	Hiperexpresie	Carcinom anaplazic
MET	Receptor tirozin-kinazic	7q31	Hiperexpresie	Cancer tiroidian folicular
c-MYC	Receptor tirozin-kinazic	8q24.12.-13	Hiperexpresie	Carcinom bine diferențiat
PTEN	Fosfatază	10q23	Mutații punctiforme	CTP în cadrul sindromului Cowden (hamartoame multiple, tumori mamare, polipi gastrointestinali, tumori tiroidiene)
CTNNB1	Catenină-β	3p22	Mutații punctiforme	Carcinom anaplazic
Pierderea heterozigotismului	? Supresie tumorală	3p; 11q13, alte locusuri	Deleții	Carcinom tiroidian bine diferențiat, carcinom anaplazic
PAX8-PPARγ1	Factor de transcriere Fuziunea receptorilor nucleari	t(2;3)(q13;p25)	Translocație	Adenom sau cancer folicular

Notă: CTA, cancer tiroidian anaplazic; TSH, hormonul tireotrop; Gs, subunitatea stimulatoare a proteinei G; RET, protooncogena *rearranged during transfection*; CTP, cancer tiroidian papilar; TRK, receptor tirozin-kinazic; RAS, proto-oncogena RAS (*rat sarcoma*); p53, gena supresoare tumorală p53; MET, proto-oncogena MET (receptor pentru factorul de creștere al hepatocitelor); c-MYC, proto-oncogenă (*cellular homologue of myelocytomatosis virus proto-oncogene*); PTEN, *phosphatase and tensin homologue*; APC, gena polipozei colonice (*adenomatous polyposis coli*); MTS, *multiple tumor suppressor*; CDKN2A, *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*; P21, gena supresoare tumorală p21; WAF, *wild-type p53 activated fragment*; RCPG, receptor cuplat cu proteine G; ELE1/TK, *ret-activating gene ele1/tyrosine kinase*; MEN 2, sindromul neoplaziilor endocriniene multiple; PAX8, factor de transcriere; PPAR1, *peroxisome-proliferator activated receptor* 1; BRAF, *v-raf homologue*, B1; MEK, *mitogen extracellular signal-regulated kinase*.
Sursă: adaptat cu permisiunea autorilor din P. Kopp, J.L. Jameson, în J.L. Jameson (ed.): *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ, Humana Press, 1998.

lângă rata crescută de proliferare, unele cancere tiroidiene prezintă reducerea apoptozei și caracteristici care favorizează invazia, angiogeneza și metastazarea. Neoplasmele tiroidiene au fost analizate pentru prezența unei largi game de modificări genetice, dar nu au fost descoperite dovezi clare ale unei achiziții succesive de mutații somatice pe parcursul evoluției de la benign la malign.

Pe de altă parte, anumite mutații sunt relativ specifice pentru neoplaziile tiroidiene, unele dintre ele corelându-se cu clasificarea histologică (Tabelul 4-12).

Așa cum s-a menționat mai sus, mutațiile activatoare ale R-TSH și ale subunintății $G_{s\alpha}$ se asociază cu nodulii autonomi. Deși aceste mutații stimulează proliferarea celulară, acest tip de nodul este aproape întotdeauna benign.

În majoritatea CTP apare activarea căii de semnalizare RET-RAS-BRAF, deși aceste tipuri de mutații sunt heterogene. O serie de rearanjări care afectează gena *RET* de pe cromozomul 10 aduc acest receptor tirozin-kinazic sub controlul altor promoteri, ceea ce duce la supraexprimarea receptorului. Diferite studii au evidențiat rearanjamente ale *RET* la 20-40% dintre cazurile de CTP și acestea au fost descoperite cu o frecvență crescută la tumorile apărute după accidentul nuclear de la Cernobîl. În cazul CTP s-au mai observat de asemenea rearanjamente în cazul genei unui alt receptor tirozin-kinazic, *TRK1*, localizată pe cromozomul 1. Până în momentul de față, identificarea CTP care prezintă rearanjări ale *RET* sau *TRK1* nu s-a dovedit utilă pentru prezicerea prognosticului sau a răspunsului la tratament. Mutațiile *BRAF* par a fi cea mai frecventă modificare genică întâlnită în CTP. Aceste mutații duc la activarea kinazei, ceea ce declanșează cascada kinazei activate de mitogeni (MAPK). Mutațiile *RAS*, care activează de asemenea cascada MAPK, apar la 20-30% dintre neoplaziile tiroidiene, fiind vorba și de CTP, și de CTF. O observație importantă este faptul că mutațiile *RET*, *BRAF* și *RAS* nu apar în cadrul aceleiași tumori, ceea ce sugerează că activarea cascadei MAPK este esențială pentru dezvoltarea tumorii, indiferent de evenimentul care declanșează cascada.

Mutațiile *RAS* apar și în CTF. În plus, într-un procent însemnat dintre CTF este identificat un rearanjament al factorului de transcripție tiroidian embrionar PAX8 cu receptorul nuclear PPARγ. În CTF este de asemenea des întâlnită pierderea heterozigotismului la 3p sau 11q, ceea ce duce la deleția unor gene supresoare tumorale.

Majoritatea mutațiilor care apar în cazul cancerelor tiroidiene bine diferențiate au fost detectate și în CTA. Mutații ale CTNNB1, care codifică β-catenina, apar în două treimi dintre CTA, dar nu în CTP sau CTF. Mutațiile genei supresoare tumorale p53 joacă un rol important în dezvoltarea CTA. Deoarece p53 este implicată în monitorizarea ciclului celular, repararea ADN-ului și apoptoză, pierderea lui poate contribui la achiziția rapidă a instabilității genetice, precum și la răspunsul slab la tratament (Tabelul 4-12).

Rolul diagnosticului molecular în managementul clinic al cancerului tiroidian este încă în cercetare. În principiu, analiza mutațiilor specifice este utilă în clasificarea, prognosticul sau alegerea tratamentului. Totuși, nu există dovezi certe că aceste informații modifică luarea deciziei clinice.

CTM, atunci când este asociat cu sindromul de neoplazii endocriniene multiple (MEN) tip 2, prezintă o mutație moștenită a genei *RET*. Spre deosebire de rearanjamentele *RET* din CTP, în MEN-2 este vorba de mutații punctiforme care determină activarea constituțională a tirozin-kinazei (Cap. 23). CTM este precedat de hiperplazia celulelor C, ceea ce generează ipoteza că o leziune ulterioară („second hit"), neidentificată încă, ar duce la transformarea celulară. Există un subset de CTM sporadice, care conțin mutații activatoare ale *RET*.

CANCERUL TIROIDIAN BINE DIFERENȚIAT

Papilar

CTP este cel mai frecvent tip de cancer tiroidian, reprezentând 70-90% dintre tumorile tiroidiene bine diferențiate. La autopsie, examinarea microscopică identifică CTP în 25% dintre glandele tiroide, dar majoritatea acestor leziuni sunt foarte mici (câțiva milimetri) și nu au semnificație clinică. Câteva caracteristici citologice ale CTP ajută la stabilirea diagnosticului după puncția cu ac subțire sau după rezecția chirurgicală; printre acestea se numără corpii psamomici, nuclei scindați cu un aspect de „orfana Annie" din cauza nucleolilor mari și formarea de structuri papilare.

CTP este cel mai adesea multifocal și prezintă invazie locală la nivelul tiroidei, precum și dincolo de capsula glandei, în țesuturile învecinate din regiunea cervicală. Are tendința de diseminare limfatică, dar poate metastaza și pe cale hematogenă, mai ales în oase și plămâni. Din cauza creșterii relativ lente a tumorii, se pot acumula un număr mare de metastaze pulmonare, uneori cu remarcabil de puține simptome. Semnificația prognostică a invaziei ganglionilor limfatici este controversată. Afectarea ganglionară de către un cancer tiroidian poate fi foarte bine tolerată, dar pare a determina creșterea riscului de recurență și a mortalității, mai ales la pacienții vârstnici. Stadializarea TNM a cancerului tiroidian este prezentată în Tabelul 4-11. Majoritatea CTP sunt descoperite în stadiile precoce (> 80% în stadiul I sau II) și au un prognostic excelent, curbele de supraviețuire fiind similare celor din populația generală (**Fig. 4-12A**). Mortalitatea crește semnificativ în stadiul IV al bolii (metastaze la distanță), dar acest grup reprezintă doar 1% dintre pacienți. Tratamentul CTP este prezentat mai jos.

Folicular

Incidența CTF variază foarte mult în funcție de zona geografică; este mai frecvent în regiunile cu deficit de iod. CTF este greu de diagnosticat prin puncție cu ac subțire, deoarece diferența dintre tumorile foliculare benigne și maligne este dată în mare parte de evidențierea invaziei vaselor, a nervilor sau a structurilor adiacente. CTF are tendința la diseminare hematogenă, determinând metastaze la nivelul oaselor, al plămânilor și al sistemului nervos central.

Rata de mortalitate în cazul CTF este mai mare decât cea a CTP, în parte pentru că o proporție mai mare dintre cazuri sunt descoperite în stadiul IV (Fig. 4-12B). Printre factorii de prognostic negativ se numără metastazele la distanță, vârsta > 50 de ani, tumora primară > 4 cm, prezența celulelor Hürthle și invazia vasculară importantă. .

TRATAMENT **Cancerul tiroidian bine diferențiat**

CHIRURGIA Toate cancerele tiroidiene bine diferențiate ar trebui excizate chirurgical. Pe lângă înlăturarea tumorii primare, intervenția chirurgicală permite și diagnosticul histologic de certitutine și stadializarea,

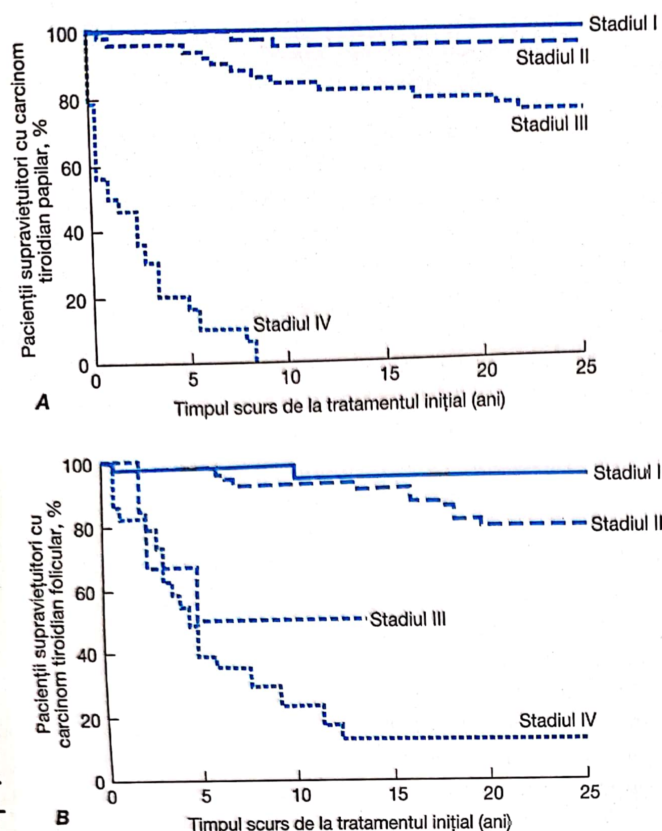


FIGURA 4-12
Rata de supraviețuire a pacienților cu cancer tiroidian diferențiat. A. Carcinom papilar, cohortă de 1 851 de pacienți. I, 1 107 (60%); II, 408 (22%); III, 312 (17%); IV, 24 (1%); n=1185. ***B.*** Carcinom folicular, cohortă de 153 de pacienți. I, 42 (27%); II, 82 (54%); III, 6 (4%); IV, 23 (15%); n=153. *(După P. R. Larsen și colab: William's Textbook of Endocrinology, ed. a 9-a, J. D. Wilson și colab. (editori). Philadelphia, Saunders, 1998, pag. 389-575, cu permisiunea autorilor.)*

și adesea în lobul contralateral se descoperă afectare multicentrică. Cu ocazia intervenției se poate aprecia și starea nodulilor limfatici, cei afectați putând fi excizați. Recomandările pentru intervenția chirurgicală variază în cazul cancerului în stadiul I, deoarece rata de supraviețuire este similară după lobectomie sau tiroidectomie subtotală. Lobectomia este asociată cu o incidență mai mică a hipoparatiroidismului și a lezării nervilor laringieni recurenți. Totuși, în prezența unui lob rezidual nu se poate efectua monitorizarea prin nivelul Tg sau scintigrafia de corp întreg cu I^{131}. Mai mult, dacă stadializarea finală sau reevaluările ulterioare pun indicația de scintigrafie sau tratament cu iod radioactiv, este necesară reintervenția chirurgicală pentru rezecția lobului restant. Prin urmare, tiroidectomia subtotală este de preferat la majoritatea pacienților; rata complicațiilor este suficient de redusă dacă chirurgul are o experiență bogată în realizarea intervenției. După operație se folosește tot mai des radioablația țesutului tiroidian restant, deoarece permite distrugerea unui eventual carcinom restant sau multicentric și facilitează folosirea dozării Tg sau a scintigrafiei cu iod radioactiv pentru urmărirea pe termen lung, prin eliminarea țesutului rezidual normal sau neoplazic.

TERAPIA DE SUPRESIE A TSH Deoarece majoritatea tumorilor rămân sensibile la acțiunea TSH, supresia secreției de TSH prin tratamentul cu levotiroxină este un pilon de bază în tratamentul cancerului tiroidian. Deși supresia TSH are un beneficiu terapeutic cert, nu există studii prospective care să identifice nivelul optim la care trebuie adus TSH. O țintă rezonabilă este scăderea nivelului TSH cât de mult este posibil, fără ca pacientul să prezinte reacții adverse nenecesare din cauza excesului de hormoni tiroidieni, de exemplu fibrilația atrială, osteopenia, anxietatea sau alte manifestări de tireotoxicoză. În cazul pacienților cu risc redus de recurență, TSH ar trebui menținut la un nivel scăzut, dar detectabil (0,1-0,5 UI/L). La pacienții cu risc crescut de recurență sau cu metastaze cunoscute ar trebui realizată supresia totală a secreției TSH, dacă nu există contraindicații majore pentru o tireotoxicoză ușoară. În acest caz, trebuie monitorizat și nivelul T_4 liber pentru a evita supradozarea.

RADIOIODOTERAPIA Cancerul tiroidian bine diferențiat își păstrează capacitatea de a capta iodul, deși mai puțin eficient decât celulele foliculare normale. Captarea iodului radioactiv este influențată în principal de expresia NIS și este stimulată de TSH, necesitând expresia R-TSH. Timpul de persistență a radioactivității depinde de gradul în care tumora păstrează funcțiile diferențiate, precum captarea iodului sau organificarea. După tiroidectomia subtotală rămâne adesea o cantitate semnificativă de țesut tiroidian, mai ales în loja tiroidiană și în jurul glandelor paratiroide. Prin urmare, este necesar tratamentul cu I^{131} pentru eliminarea țesutului tiroidian normal și a celulelor tumorale reziduale.

Indicații Folosirea iodului radioactiv în doze terapeutice rămâne o zonă controversată a tratamentului cancerului tiroidian. Totuși, ablația tiroidiană postchirurgicală și tratamentul cu iod radioactiv al CTP sau al CTF rezidual cunoscut duce cu siguranță la scăderea ratei recurențelor, dar are o influență mai mică asupra ratei de mortalitate, mai ales la pacienții cu risc destul de mic. În acest grup de risc scăzut se încadrează majoritatea pacienților cu CTP în stadiul I, cu tumori primare < 1,5 cm. În cazul pacienților cu tumori papilare mai voluminoase, afectare a ganglionilor limfatici regionali, CTF sau metastaze, sunt indicate în general ablația tiroidei și tratamentul cu iod radioactiv.

Ablația tiroidei și tratamentul cu I^{131} După cum am menționat mai sus, decizia de a folosi I^{131} pentru ablația tiroidei ar trebui corelată cu tratamentul chirurgical, deoarece radioablația este mult mai eficientă atunci când rămâne doar o cantitate minimă de țesut tiroidian normal. O strategie tipică este

administrarea de liotironină (25 µg de două sau de trei ori pe zi) timp de câteva săptămâni postoperator, urmată de întreruperea terapiei hormonale. Ideal ar fi ca TSH să crească la >50 UI/L în 3-4 săptămâni. Nivelul până la care crește TSH este determinat în mare parte de cantitatea de țesut tiroidian restant postoperator. S-a folosit de asemenea TSH uman recombinant (rhTSH) pentru amplificarea captării I^{131} după rezecția chirurgicală. Acesta pare a fi cel puțin la fel de eficient ca întreruperea hormonoterapiei și ar trebui să fie util mai ales deoarece țesutul tiroidian restant împiedică o creștere suficientă a nivelului TSH-ului endogen.

Înainte de tratament, administrarea unei doze de I^{131} suficiente pentru realizarea unei scintigrafii [de regulă 111-185 MBq (3-5 mCi)] poate evidenția cantitatea de țesut restant și ajută la calcularea dozei necesare pentru realizarea ablației. Totuși, din cauza riscului scăderii ulterioare a captării iodului radioactiv, ceea ce ar afecta tratamentul ulterior, există tendința de a se evita scintigrafia pretratament și de a se realiza direct ablația, cu excepția cazurilor când se suspectează că țesutul tiroidian restant ar putea diminua eficiența tratamentului. Doza maximă de I^{131} care poate fi administrată unui pacient ambulator este în SUA de 1 110 MBq (29,9 mCi), deși ablația este adesea mai completă folosindu-se doze mai mari [1 850-3 700 MBq (50-100 mCi). Pacienții ar trebui să urmeze o dietă săracă în iod (ioduria < 50 µg/zi), pentru creșterea captării iodului radioactiv. La pacienții cunoscuți cu carcinom tiroidian restant, dozele mai mari permit ablația tiroidei și pot distruge celulele tumorale restante. După tratamentul cu iod radioactiv în doze mari, o scintigrafie „whole body" poate identifica eventualele metastaze.

Urmărirea prin scintigrafii „whole body" și dozarea tiroglobulinei La 6 luni după ablație ar trebui realizată o scintigrafie „whole body". Schema de urmărire a unui pacient cu cancer tiroidian s-a schimbat datorită posibilității de a stimula captarea I^{131} prin rhTSH și creșterii sensibilității testelor pentru dozarea Tg, folosite pentru detectarea bolii reziduale. În **figura 4-13** este prezentată o schemă care folosește fie rhTSH, fie întreruperea hormonoterapiei. După ablația tiroidiană, rhTSH poate fi folosit pentru creșterea nivelului Tg și al captării I^{131}, fără ca pacienții să trebuiască a fi supuși sevrajului de hormoni tiroidieni cu simptomele de hipotiroidism asociate, precum și riscului de creștere tumorală în urma stimulării prelungite cu TSH. O alternativă ar fi, la pacienții care vor primi probabil tratament cu I^{131}, folosirea metodei tradiționale a întreruperii hormonoterapiei pentru creșterea nivelului TSH. Aceasta presupune înlocuirea administrării de levotiroxină (T_4) cu liotironină (T_3), datorită clearance-ului mai rapid al acesteia, care permite o creștere mai rapidă a nivelului TSH. Deoarece TSH-ul determină creșterea nivelului Tg, aceasta ar trebui dozată după administrarea de rhTSH sau după ce întreruperea hormonoterapiei a dus la creșterea TSH.

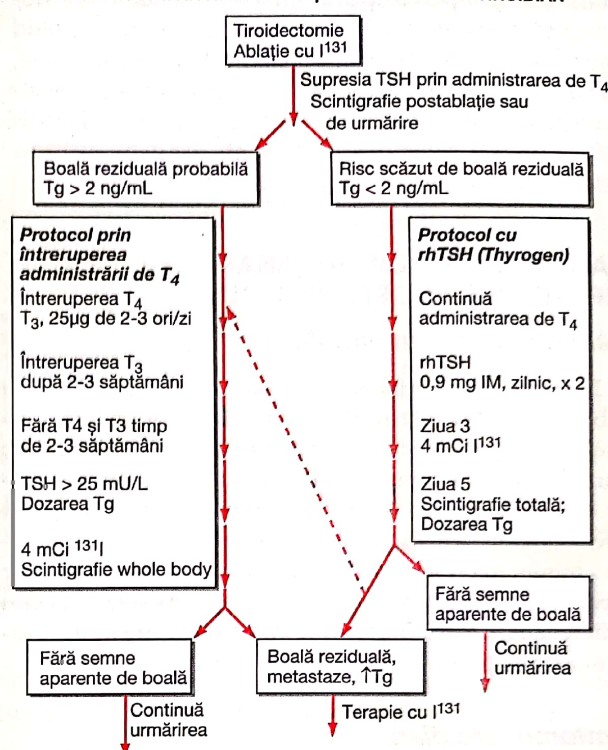


FIGURA 4-13
Folosirea hormonului tireotrop recombinant pentru urmărirea pacienților cu cancer tiroidian. Tg, tiroglobulină; rhTSH, TSH uman recombinant.

La pacienții cu risc scăzut, aparent fără boală reziduală după ablație și cu Tg bazală < 1 ng/mL, tot mai multe dovezi susțin folosirea dozării Tg după stimularea cu rhTSH, la un an după ablație, fără a mai fi nevoie de scintigrafie. Dacă nivelul de Tg după stimulare este scăzut (< 2 ng/mL), în mod ideal nedetectabil, la acești pacienți se poate continua tratamentul supresiv cu T_4, cu dozarea Tg bazale la 6-12 luni. La acești pacienți ar trebui evidențiată absența anticorpilor anti-Tg. Pe de altă parte, pacienții la care scintigrafia „whole body" evidențiază boală reziduală sau care au un nivel de Tg crescut necesită tratament suplimentar cu I^{131}. În plus, majoritatea experților recomandă tratamentul cu iod radioactiv la pacienții cu scintigrafii normale, dar cu un nivel crescut al Tg (Tg > 5-10 ng/mL), deoarece la mulți există un beneficiu terapeutic dacă se administrează doze mai mari de I^{131}.

Pe lângă iodul radioactiv se mai folosește radioterapia externă pentru tratarea metastazelor localizate, mai ales atunci când acestea determină dureri osoase sau riscă să determine leziuni neurologice (de exemplu, metastazele vertebrale).

Noi terapii potențiale Inhibitorii kinazei sunt studiați ca mijloc de a acționa pe căile cunoscute ca fiind active în cancerul tiroidian, incluzând RAS, BRAF, EGFR, VEGFR și căile angiogenezei. Au fost observate răspunsuri parțiale în studii de mici dimensiuni în care s-au folosit motesaniv, sorafenib și alți agenți, dar demonstrarea eficacității acestor agenți necesită trialuri extinse.

CANCERUL TIROIDIAN ANAPLAZIC ȘI ALTE TIPURI DE CANCER TIROIDIAN

Cancerul tiroidian anaplazic

După cum s-a menționat mai sus, CTA este un cancer slab diferențiat și agresiv. Prognosticul este prost și majoritatea pacienților decedează în 6 luni de la diagnostic. Din cauza lipsei de diferențiere a acestor tumori, iodul radioactiv este captat într-o proporție nesemnificativă, dar poate fi folosit terapeutic dacă există captare reziduală. S-a încercat chimioterapia cu numeroși agenți, inclusiv antracicline și paclitaxel, dar este ineficientă de obicei. Se poate încerca radioterapia externă și continua cu acest tratament dacă tumora este responsivă.

Limfomul tiroidian

Limfomul de la nivelul glandei tiroide apare adesea pe fondul unei tiroidite Hashimoto. O tumoră tiroidiană care crește rapid în dimensiuni ridică suspiciunea acestui diagnostic. Limfomul difuz cu celule mari este tipul cel mai frecvent întânit la nivelul tiroidei. Biopsia arată rânduri de limfocite, care pot fi dificil de diferențiat de cancerul pulmonar cu celule mici sau CTA. Aceste tumori sunt adesea foarte sensibile la radioterapia externă. Ar trebui evitată rezecția chirurgicală ca tratament de primă intenție, deoarece poate determina răspândirea bolii localizate inițial doar la nivel tiroidian. Dacă stadializarea indică și afectări extratiroidiene, tratamentul ar trebui condus ca pentru orice alt tip de limfom.

CARCINOMUL TIROIDIAN MEDULAR

CTM poate fi sporadic sau familial și reprezintă aproximativ 5% dintre cancerele tiroidiene. Există trei forme familiale de CTM: MEN 2A, MEN 2B și CTM familial fără alte manifestări ale MEN (Cap. 23). În general, CTM este mai agresiv în MEN 2A decât în MEN 2B, iar CTM familial este mai agresiv decât cel sporadic. Calcitonina serică crescută reprezintă un marker de boală reziduală sau recurentă. Toți pacienții cu CTM ar trebui testați pentru prezența mutațiilor *RET*, deoarece indivizii care prezintă aceste mutații pot beneficia de consiliere genetică și testarea membrilor familiei.

Tratamentul CTM este în primul rând chirurgical. Spre deosebire de tumorile derivate din celulele foliculare, aceste tumori nu captează iodul radioactiv. Pacienții cu stadii avansate de boală pot beneficia de tratament paliativ prin radioterapie externă sau chimioterapie (Cap. 23).

ABORDAREA PACIENTULUI **Nodulul tiroidian**

La aproximativ 5% dintre adulți se descoperă noduli tiroidieni palpabili, dar prevalența variază mult la nivel global. Din cauza acestei prevalențe crescute, descoperirea unui nodul este un eveniment uzual pentru clinician. Principalul scop al evaluării este identificarea, într-un mod eficient din punct de vedere al costurilor, a micului subgrup de pacienți cu leziuni maligne.

După cum a fost prezentat mai sus, nodulii sunt mai frecvenți în zonele cu deficit de iod, la femei și la vârstnici. Majoritatea nodulilor palpabili au > 1 cm în diametru, dar capacitatea de a simți un nodul este influențată de localizarea sa în cadrul glandei (superficial versus profund), de anatomia regiunii cervicale a pacientului și de experiența examinatorului. Prin metode mai sensibile de detecție, cum ar fi CT, ecografia tiroidiană sau examinările postmortem, peste 20% dintre glandele tiroide prezintă noduli. Prezența acestor incidentaloame tiroidiene a generat multe dezbateri în privința detecției nodulilor și a alegerii cazurilor care trebuie supuse unor investigații mai amănunțite. Majoritatea experților recomandă tot examenul fizic pentru detectarea nodulilor tiroidieni, rolul ecografiei fiind limitat la monitorizarea dimensiunilor nodulilor sau la ghidarea biopsiei tiroidiene.

În **figura 4-14** este prezentată o schemă de abordare a unui nodul tiroidian solitar. Majoritatea pacienților cu noduli tiroidieni au funcție tirodiană normală. Ar trebui totuși să se realizeze o evaluare a funcției tiroidiene prin dozarea nivelului TSH, care poate fi scăzut în prezența unuia sau a mai multor noduli autonomi. Dacă TSH este scăzut, trebuie efectuată o scintigrafie pentru a stabili dacă este vorba de un nodul „cald", deoarece formațiunile cu iodocaptare crescută nu sunt aproape niciodată maligne și nu este necesară puncționarea lor. În caz contrar, primul pas în evaluarea unui nodul tiroidian îl reprezintă puncția cu ac subțire, care are sensibilitate și specificitate bune atunci când este realizată de medici familiarizați cu procedura și când rezultatele sunt interpretate de anatomopatologi cu experiență. Tehnica este eficientă mai ales pentru detectarea CTP. Adeseori nu se poate face distincția între tumorile foliculare benigne sau maligne doar pe baza citologiei.

În câteva studii mari, rezultatele puncției cu ac subțire au fost următoarele: 70% benign, 10% malign sau cu suspiciune de malignitate și 20% neconcludente sau materialul furnizat a fost insuficient pentru diagnostic. Trăsăturile sugestive de malignitate impun intervenția chirurgicală. Un diagnostic de tumoră foliculară face de asemenea necesară operația, deoarece leziunile benigne și maligne nu pot fi deosebite pe baza citologiei sau a examenului anatomopatologic extemporaneu. În cazul pacienților cu leziuni benigne există mai multe opțiuni de tratament. Numeroși experți

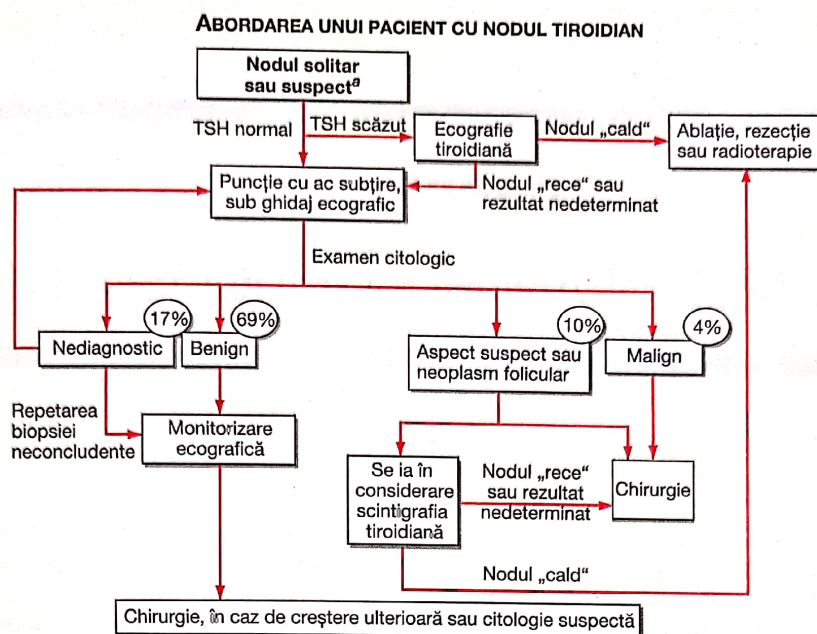


FIGURA 4-14

Abordarea unui pacient cu un nodul tiroidian. Vezi textul și bibliografia pentru mai multe detalii.

[a] Aproximativ o treime dintre noduli sunt chistici sau micști (solid-chistic). TSH, hormon tireotrop.

recomandă supresia secreției de TSH, în timp ce alții doar supravegherea nodulului, fără tratament. Indiferent de abordarea aleasă, trebuie monitorizată dimensiunea nodulului, în mod ideal prin ecografie. Dacă un nodul își mărește dimensiunile se recomandă repetarea puncției și o a doua biopsie ar trebui realizată după 2-5 ani pentru confirmarea naturii benigne a nodulului.

Biopsiile neconcludente apar din diverse motive, printre care reacția fibrotică cu relativ puține celule care să poată fi aspirate, o leziune chistică în care componentele celulare sunt localizate la periferia chistului sau un nodul prea mic prentru aspirație. Din aceste motive, la repetarea puncției cu ac subțire se recomandă folosirea ghidajului ecografic. Ecografia este folosită din ce în ce mai des și la prima biopsie, în încercarea de a îmbunătăți localizarea nodulului și corectitudinea recoltării probei. Ecografia este de asemenea utilă pentru alegerea nodulilor care vor fi biopsiați, atunci când sunt prezenți noduli multipli. Printre caracteristicile ecografice sugestive pentru malignitate se numără microcalcificările, vascularizația crescută și centrul hipoecogen.

Procesul de evaluare a unui nodul tiroidian este unul stresant pentru majoritatea pacienților. Aceștia sunt preocupați de riscul de cancer tiroidian, exprimat sau nu. Prin urmare, este util să li se explice algoritmul de evaluare și să fie liniștiți atunci când nu se descoperă nicio malignitate. Atunci când se identifică o leziune suspectă sau un cancer tiroidian, ar trebui să li se ofere pacienților informații despre prognosticul în general favorabil și despre opțiunile de tratament.

CAPITOLUL 5
AFECȚIUNILE GLANDEI CORTICOSUPRARENALE

Wiebke Arlt

Corticosuprarenala secretă trei clase de hormoni steroidieni: (1) glucocorticoizi (de exemplu, cortizol); (2) mineralocorticoizi (de exemplu, aldosteron); (3) precursori ai androgenilor suprarenalieni (de exemplu, dehidroepiandrosteron, DHEA) (**Fig. 5-1**). Glucocorticoizii și mineralocorticoizii acționează prin receptori nucleari specifici, reglând aspecte ale răspunsului fiziologic al stresului, precum și presiunea sangvină și echilibrul electrolitic. Precursorii androgenilor suprarenalieni sunt convertiți la nivelul gonadelor și al celulelor țintă periferice în steroizi sexuali, care acționează prin intermediul receptorilor nucleari androgenici și estrogenici.

Tulburările care afectează suprarenala se caracterizează prin excesul sau deficitul hormonal al uneia sau a mai multora dintre cele trei clase majore de hormoni steroidieni. Deficitul hormonal poate fi cauzat de afecțiuni ereditare glandulare sau enzimatice, de distrugerea glandelor hipofiză sau suprarenale (prin boli autoimune, infecții, infarct) sau iatrogenic (de exemplu, intervenții chirurgicale sau supresie hormonală). Excesul hormonal este de obicei rezultatul unei neoplazii, care determină creșterea producției de hormon adrenocorticotrop (ADH) în celulele hipofizare sau neuroendocrine (ACTH ectopic), sau al unor noduli suprarenalieni care determină hipersecreție de glucocorticoizi sau mineralocorticoizi. În cele mai multe cazuri nodulii suprarenalieni sunt identificați accidental în cursul unor investigații imagistice abdominale efectuate din alte motive.

ANATOMIA ȘI DEZVOLTAREA SUPRARENALELOR

Glandele suprarenale au în mod normal o greutate de 6-11 g fiecare; sunt localizate la polul superior al rinichilor și au propria vascularizație. Fluxul sangvin arterial ajunge inițial în zona subcapsulară, apoi trece din zona externă corticală glomeruloasă prin zona fasciculată intermediată în zona reticulată internă, ajungând în final în medulosuprarenală. Vena suprarenală dreaptă se varsă direct în vena cavă, în timp ce vena suprarenală stângă drenează în vena renală stângă.

În timpul dezvoltării embrionare timpurii, suprarenalele își au originea în creasta urogenitală și apoi se separă de gonade și rinichi la aproximativ șase luni de gestație. În concordanță cu perioada diferențierii sexuale (săptămânile 7-9 de gestație, vezi Cap. 7), corticosuprarenala începe să secrete cortizol și DHEA, precursorul hormonilor sterozi sexuali adrenalieni. Receptorii nucleari orfani SF1 (factor steroidogenetic 1) și DAX1 (gena sexuală de reversie 1 dependentă de dozaj), printre altele, joacă un rol crucial în această perioadă de dezvoltare, reglând o mulțime de gene adrenale implicate în steroidogeneză.

CONTROLUL STEROIDOGENEZEI

Producerea de hormoni glucocorticoizi și androgeni adrenalieni se află sub controlul axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene (HPA), în timp ce secreția de mineralocorticoizi este reglată de sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAA).

Sinteza de glucocorticoizi se află sub controlul inhibitor prin feedback al hipotalamusului și al hipofizei (**Fig. 5-2**). Eliberarea hipotalamică de hormon de eliberare a corticotropinei (CRH) apare ca răspuns la un factor de stres endogen sau exogen. CRH stimulează clivajul polipeptidului pro-opiomelanocortină (POMC), format din 241 de aminoacizi, de către convertaza prohormon specifică hipofizei, rezultând ACTH. ACTH-ul este eliberat de celulele corticotrope din hipofiza anterioară și acționează ca reglator central al sintezei cortizolului, cu efecte adiționale pe termen scurt asupra sintezei de mineralocorticoizi și androgeni adrenalieni. Eliberarea de CRH, și ulterior de ACTH, se produce de o manieră pulsatilă, care urmează un ritm circadian sub controlul hipotalamusului, în special al nucleului suprachiasmatic (SCN), cu reglare adițională realizată de o rețea complexă de gene clock specific-celulare. Reflectând tiparul secreției de ACTH, secreția adrenaliană de cortizol prezintă un ritm circadian distinct, cu un vârf dimineața și niveluri scăzute seara (**Fig. 5-3**).

Testele diagnostice care evaluează axa HPA se bazează pe faptul că aceasta este reglată prin feedback negativ.

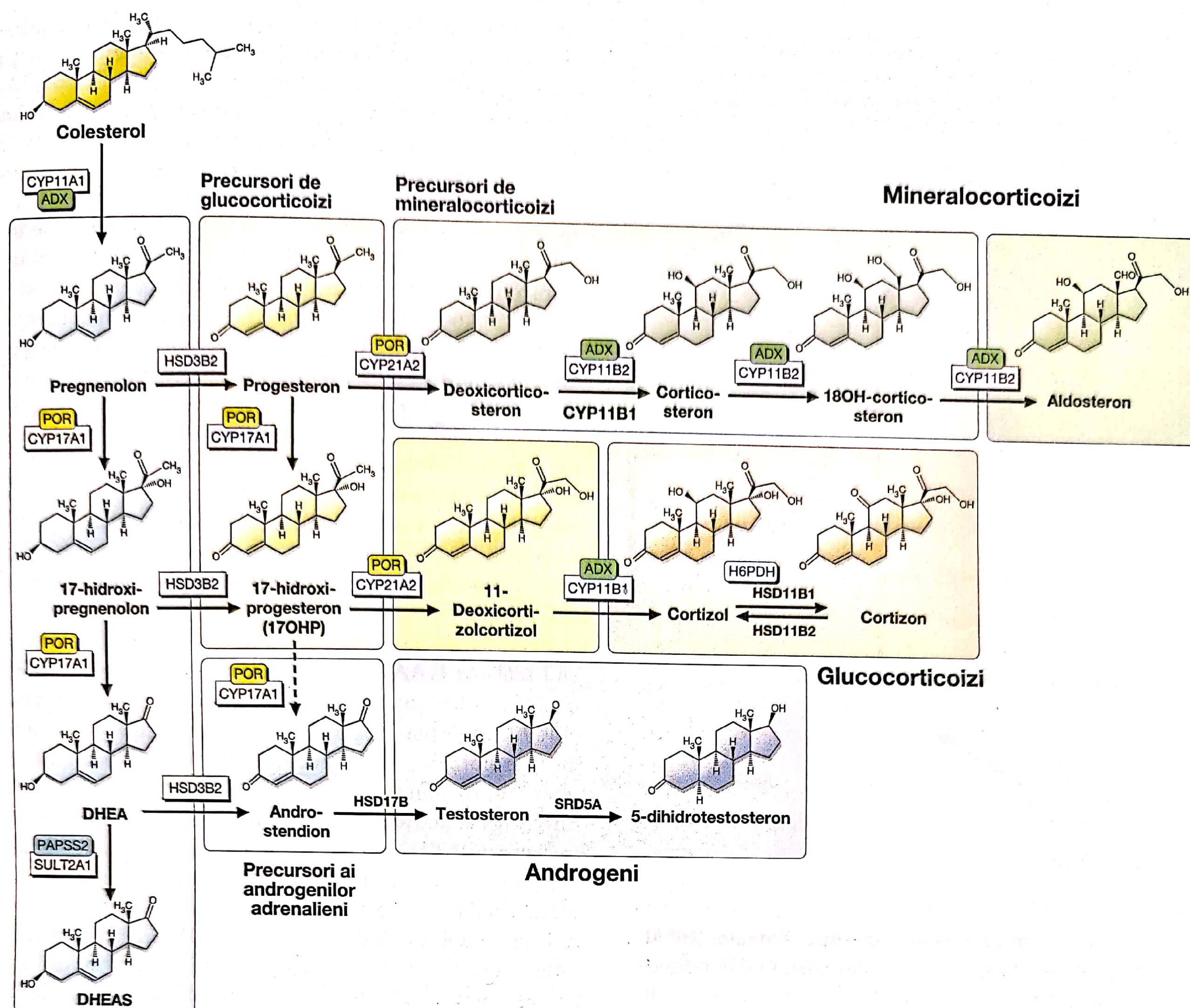


FIGURA 5-1

Steroidogeneza adrenaliană. CYP11A1, enzima de clivaj a catenei laterale; CYP17A1, 17α-hidroxilaza/17, 20 liaza; POR, oxidoreductaza P450; ADX, adrenodoxin; HSD3B2, 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 2; CYP21A2, 21-hidroxilaza; CYP11B1, 11β-hidroxilaza; CYP11B2, aldosteron-sintaza; HSD11B1, 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 1; HSD11B2, 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 2; H6PDH, hexoz-6-fosfat dehidrogenaza; HSD17B, 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza; SRD5A, 5α-reductaza; SULT2A1, DHEA sulfotransferaza; DHEA, dehidroepiandrosteron; DHEAS, dehidroepiandrosteron sulfat; PAPSS2, PAPS sintaza tip 2.

Excesul de glucocorticoizi este diagnosticat cu ajutorul testului de supresie la dexametazonă. Aceasta este un glucocorticoid puternic, care suprimă secreția de CRH/ACTH și, prin urmare, cortizolul endogen. Diferitele versiuni ale testului de supresie la dexametazonă sunt descrise detaliat în Cap. 2. Dacă producția de cortizol este autonomă (de exemplu, nodul adrenalian), ACTH este deja inhibat, iar dexametazona are un efect redus. Dacă producția de cortizol este determinată de un adenom hipofizar secretant de ACTH, supresia la dexametazonă este ineficientă la doze mici, dar de obicei induce supresia la doze mari. În cazul în care secreția de cortizol este determinată de o sursă ectopică de ACTH, tumorile sunt de obicei rezistente la supresia de dexametazonă. Astfel, testul de supresie la dexametazonă este util în stabilirea diagnosticului de sindrom Cushing și a diagnosticului diferențial al hipersecreției de cortizol.

În schimb, pentru a evalua deficiența de glucocorticoizi, se folosește stimularea cu ACTH a secreției de cortizol. Peptidul ACTH conține 39 de aminoacizi, dar primii 24 sunt suficienți pentru a provoca un răspuns fiziologic. Testul standard de stimulare cu ACTH implică administrarea de cosynotropin (ACTH 1-24), 0,25 mg i.m. sau i.v., și obținerea de probe de sânge la 0, 30 și 60 de minute pentru cortizol. Se consideră răspuns normal când nivelul cortizolului este > 20 μg/dL sau apare o creștere > 10 μg/dL

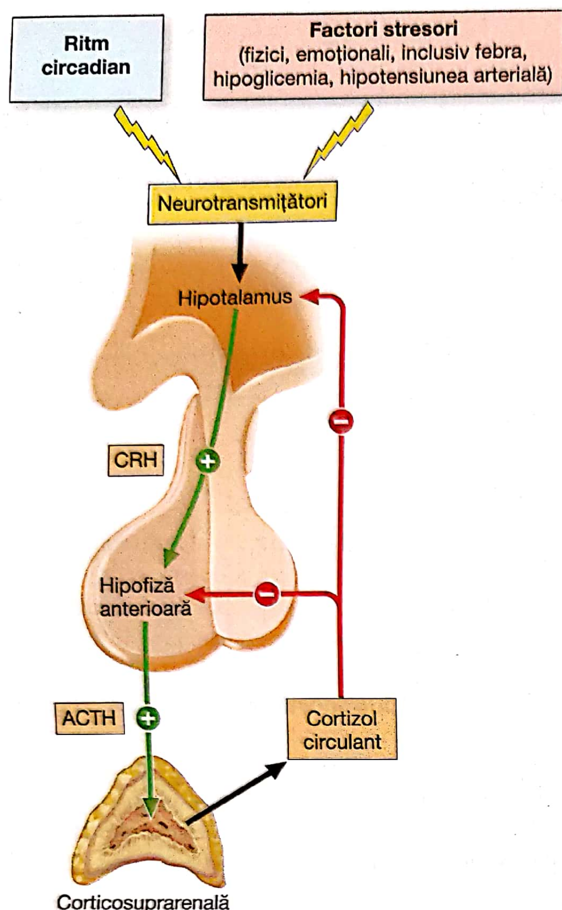


FIGURA 5-2

Reglarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA). CRH, hormonul de eliberare a corticotropinei; ACTH, hormonul adrenocorticotrop.

față de nivelul bazal. O versiune cu doză scăzută a acestui test (1 μg/dL de cosyntropin i.v.) se folosește pentru a evita suprastimularea suprarenalelor. Ca alternativă se poate folosi testul de toleranță la insulină (ITT) pentru a evalua insuficiența suprarenalelor. Se injectează insulină pentru a induce hipoglicemie, care reprezintă un semnal de stres puternic, ce declanșează eliberarea de CRH hipotalamic și activarea întregii axe HPA. ITT implică administrarea de insulină regular 0,1 U/kg i.v. (doza trebuie scăzută dacă există suspiciune de hipopituitarism) și obținerea de probe de sânge la 0, 30, 60 și 120 de minute pentru glucoză, cortizol și hormon de creștere (GH), dacă se dorește și evaluarea axei GH. Se administrează glucoză p.o. sau i.v. după ce pacientul a prezentat hipoglicemie simptomatică (de obicei, glucoză < 40 mg/dL). Se consideră răspuns normal când nivelul cortizolului este > 20 μg/dL sau GH > 5,1 μg/L. ITT necesită monitorizare clinică atentă și determinări seriate ale glicemiei; este contraindicat la pacienții cu boală coronariană, boală cerebrovasculară sau boli convulsivante, la care se recomandă ca test de primă alegere testul scurt cu cosyntropin.

Secreția de mineralocorticoizi este controlată de ciclul reglator RAA, care este inițiat de eliberarea de renină din celulele juxtaglomerulare din rinichi, determinând clivajul angiotensinogenului în angiotensină I la nivelul ficatului (**Fig. 5-4**). Enzima de conversie a angiotensinei (ACE) scindează angiotensina I în angiotensină II, care leagă și activează receptorul tip 1 al angiotensinei II (receptorul AT1), determinând creșterea producției de aldosteron și vasoconstricție. Aldosteronul crește retenția de sodiu, excreția de potasiu și presiunea arterială de perfuzie, care, la rândul lor, reglează eliberarea de renină. Deoarece sinteza de mineralocorticoizi este controlată în principal de sistemul RAA, afectarea hipotalamo-hipofizară nu

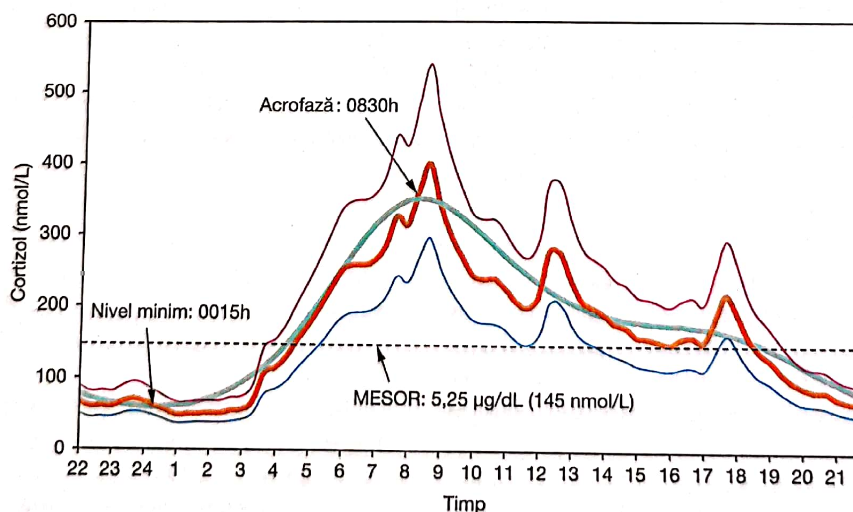


FIGURA 5-3

Ritmul circadian fiziologic al cortizolului. Concentrația cortizolului în sânge scade sub media ajustată a ritmului (MESOR) la începutul serii, atingând valoarea minimă în jurul miezului-nopții și apoi crește în primele ore ale dimineții; valoarea maximă este atinsă în jurul orei 8 A.M. (acrofază). *(Modificat după Debono M. și colab.: Modified-release hydrocortisone to provide circadian profiles. J Clin Endocrinol Metab 94:1548, 2009.)*

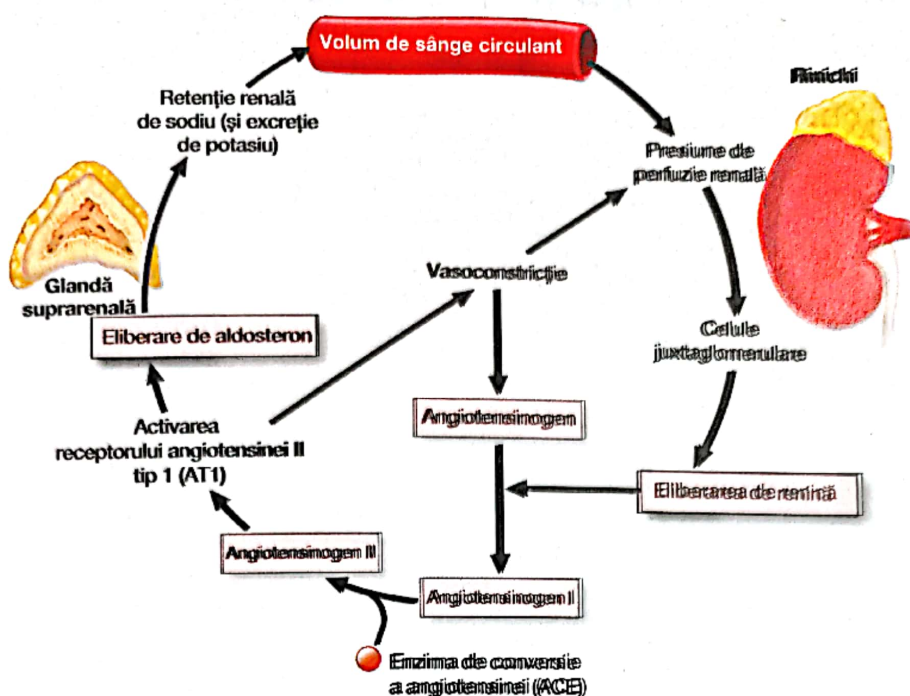


FIGURA 5-4
Reglarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA).

influențează semnificativ capacitatea suprarenalei de a sintetiza aldosteron.

Similar axei HPA, evaluarea sistemului RAA poate fi folosită în scop diagnostic. Dacă este prezent excesul de mineralocorticoizi, se produce o scădere contra-reglatoare a activității reninei plasmatice (vezi în continuare pentru teste). Invers, în deficiența de mineralocorticoizi, renina plasmatică este mult crescută. Din punct de vedere fiziologic, încărcarea p.o. sau i.v. cu sodiu determină supresia aldosteronului, răspuns atenuat sau absent la pacienții cu exces autonom de mineralocorticoizi.

SINTEZA, METABOLISMUL ȘI ACȚIUNEA HORMONILOR STEROIDIENI

Stimularea ACTH-ului este necesară pentru inițierea steroidogenezei. Receptorul ACTH MC2R (receptorul 2 al melanocortinei) interacționează cu proteina accesorie a MC2R – MRAP, iar complexul este transportat la membrana celulelor corticosuprarenalei, unde se leagă de ACTH (Fig. 5-5). Stimularea ACTH-ului generează AMP ciclic (AMPc), care stimulează la rândul lui calea de semnalizare PKA (protein kinazei A). Activarea PKA influențează steroidogeneza în trei moduri distincte: (1) crește importul de esteri ai colesterolului; (2) crește activitatea lipazei hormono-sensibile, care scindează esterii colesterolului la colesterol pentru importul în mitocondrii; (3) crește disponibilitatea și fosforilarea CREB, un factor de transcripție care crește transcrierea CYP11A1 și a altor enzime necesare sintezei de glucocorticoizi. Steroidogeneza adrenaliană apare într-un mod care depinde de zonă, cu sinteza mineralocorticoizilor în zona glomerulară externă, sinteza glucocorticoizilor în zona fasciculată și cu sinteza androgenilor adrenalieni în zona reticulară internă (Fig. 5-1). Toate căile steroidogenice necesită import de colesterol în mitocondrii, un proces inițiat prin acțiunea proteinei reglatorii steroidogenice acute (StAR), care transferă colesterolul de pe membrana mitocondrială externă pe cea internă. Majoritatea enzimelor steroidogenice sunt enzimele citocromului P450, care sunt localizate fie în mitocondrii (enzima de clivaj a catenei laterale, CYP11A1; 11β-hidroxilaza, CYP11B1; aldosteron sintaza, CYP11B2), fie în membrana reticulului endoplasmatic (17α-hidroxilaza, CYP17A1; 21-hidroxilaza, CYP21A2; aromataza, CYP19A1). Aceste enzime necesită donare de electroni via enzime cofactor redox specific, oxidoreductaza P450 (POR) și adrenodoxin/adrenodoxin reductaza (ADX/ADR) pentru enzimele microzomale și, respectiv, mitocondriale CYP. În plus, dehidrogenaza cu catenă scurtă 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 2 (3β-HSD2), numită și Δ4,Δ5 izomeraza, joacă un rol major în steroidogeneza adrenaliană.

Enzima CYP11A1 de clivaj a catenei laterale a colesterolului generează pregnenolon. Sinteza glucocorticoizilor necesită conversia pregnenolonului la progesteron de

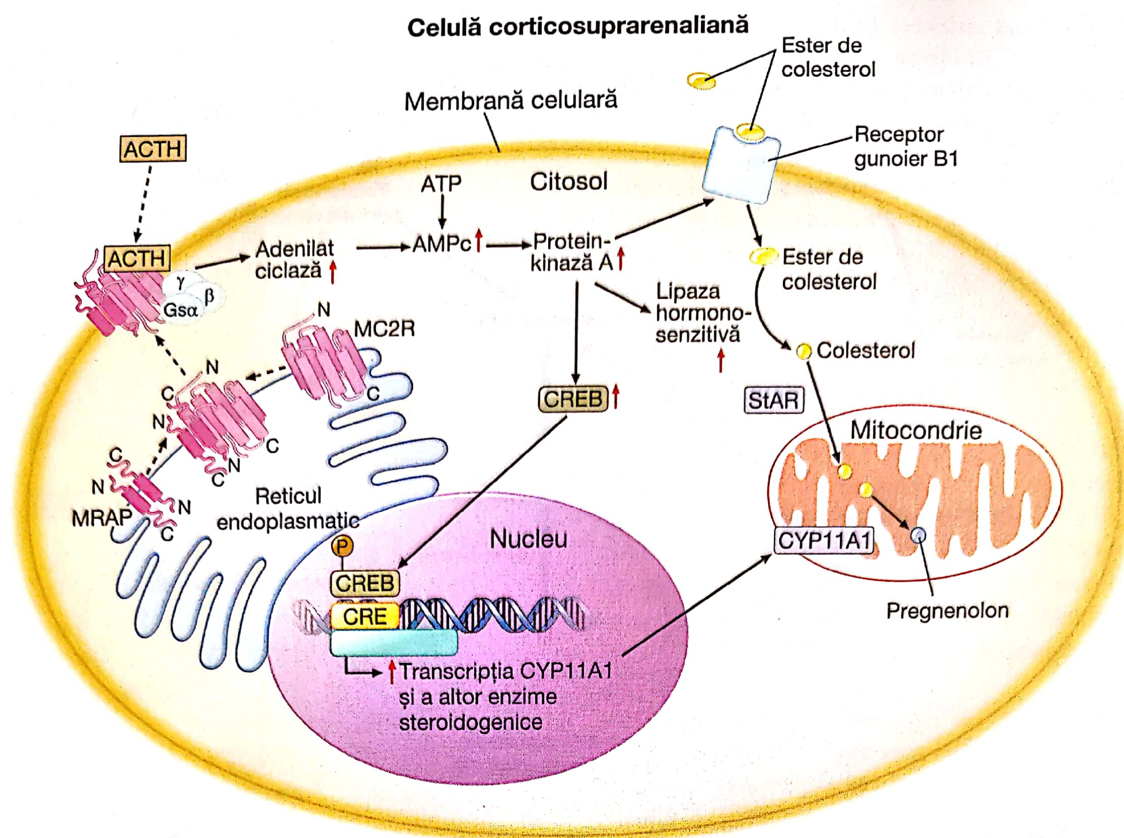


FIGURA 5-5
Efectele ACTH-ului în steroidogeneza adrenaliană. ACTH, hormon adrenocorticotrop; ATP, adenozin trifosfat; CRE, element de răspuns AMPc; MRAP, proteina accesorie-MC2R; StAR, reglator acut steroidogenic (proteină).

către 3β-HSD2, urmată de conversia la 17-hidroxiprogesteron de către CYP17A1, în plus hidroxilarea la carbonul 21 de către 21-hidroxilază, și în final 11β-hidroxilarea de către CYP11B1 pentru a genera cortizol activ (Fig. 5-1). De asemenea, sinteza mineralocorticoizilor necesită progesteron, care este inițial convertit la deoxicorticosteron de CYP21A2, și apoi, via corticosteron și 18-hidroxicorticosteron la aldosteron în trei etape catalizate de CYP11B2. Pentru sinteza androgenilor suprarenalieni, pregnenolonul suferă conversia de către CYP17A1 care catalizează două reacții enzimatice. Calea este activitatea 17α-hidroxilaza, CYP17A1 transformă pregnenolonul la 17-hidroxipregnenolon, urmată de generarea precursorului universal al steroizilor sexuali DHEA via activitatea CYP17A1 17,20 liaza. Cea mai mare parte a DHEA este secretată sub formă de ester sulfat, DHEAS, cu ajutorul DHEA sulfotransferazei (SULT2A1).

După eliberarea sa din glanda suprarenală, cortizolul circulă în sânge în cea mai mare parte legat de globulina de legare a cortizolului (CBG), în mai mică măsură, legat de albumină, și o cantitate mică sub formă de cortizol liber, nelegat. Se crede că cortizolul liber intră în celule direct, fără a fi nevoie de transport activ. În plus, în multitudinea de țesuturi țintă ale acțiunii glucocorticoizilor (de exemplu, țesut adipos, ficat, mușchi și creier), cortizolul este produs din cortizonul inactiv din celule cu ajutorul enzimei 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 1 (11β-HSD1) (**Fig. 5-6**). Astfel, 11β-HSD1 funcționează ca un receptor prereglator specific tisular al acțiunii glucocorticoizilor. Pentru transformarea cortizonului inactiv în cortizol activ, 11β-HSD1necesită prezența nicotinamid adenin dinucleotid fosfatului [NADPH (forma redusă)], care este furnizat de enzima hexozo-6-fosfat dehidrogenază (H6PDH). La fel ca domeniul catalitic al 11β-HSD1, H6PDH este localizat în lumenul reticulului endoplasmatic rugos și transformă glucozo-6-fosfatul (G6P) în 6-fosfogluconat (6PGL), regenerând astfel NADP+ la NADPH, care determină activarea cortizolului din cortizon de către 11β-HSD1.

În citosolul celulelor țintă, cortizolul se atașează și activează receptorul glucocorticoizilor (GR), determinând disocierea proteinelor tip „heat shock" (HSP) din receptor și dimerizarea ulterioară (Fig. 5-6). Dimerii GR legați de cortizol sunt translocați în nucleu și activează elementele de răspuns glucocorticoidic (GRE) în secvența ADN, astfel îmbunătățind transcripția genelor reglate de glucocorticoizi (transactivare GR). Totuși, GR legat de cortizol poate forma heterodimeri cu factori de transcripție, de exemplu AP-1 sau NF-kB, determinând transrepresia genelor proinflamatorii, un mecanism de importanță majoră pentru acțiunea antiinflamatorie a glucocorticoizilor. Este important de

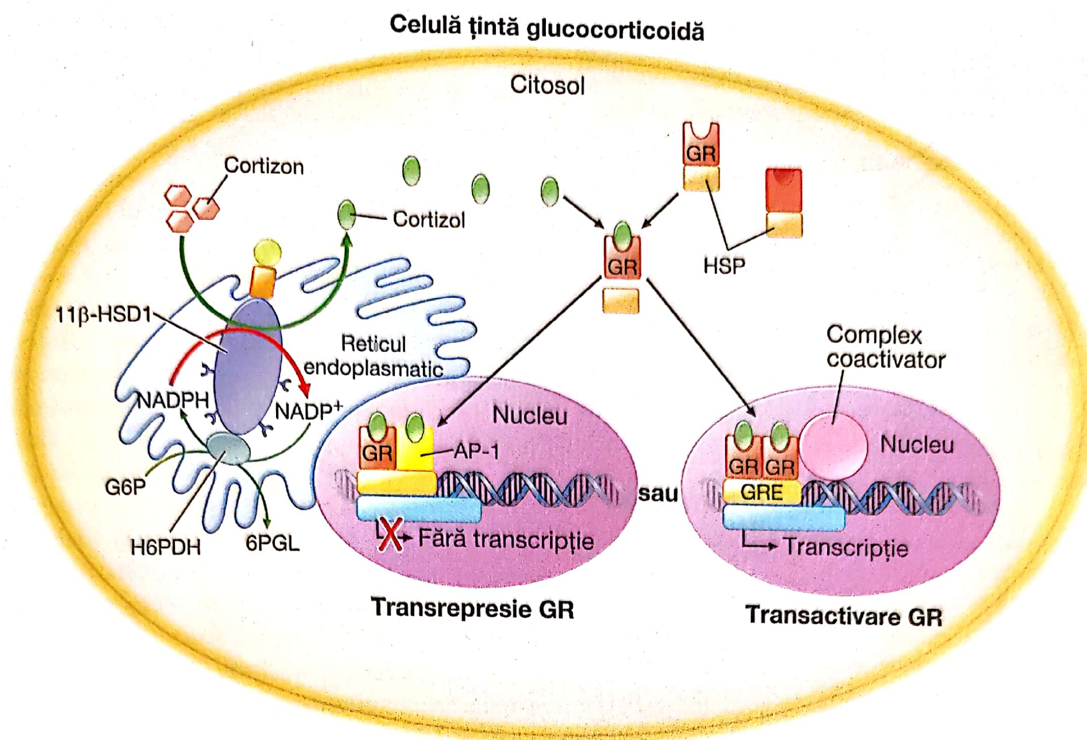


FIGURA 5-6
Activarea prereceptorului cortizolului și acțiunea receptorului glucocorticoidic (GR). GRE, element de răspuns glucocorticoid; HSP, proteină tip „heat shock"; NADPH, nicotinamidă adenin dinucleotid fosfat (forma redusă).

reținut că și corticosteronul are acțiune glucocorticoidă, dar mult mai slabă ca a cortizolului. Cu toate acestea, la șoareci corticosteronul este glucocorticoidul major, iar la pacienții cu deficiență de 17-hidroxilază, lipsa cortizolului poate fi compensată cu concentrații mai mari de corticosteron decât cele acumulate ca o consecință a blocării enzimatice.

Cortizolul este inactivat de cortizon prin enzima microzomală 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 2 (11β-HSD2) (**Fig. 5-7**), în principal în rinichi, dar și în colon, glandele salivare și alte țesuturi țintă. Cortizolul și aldosteronul se leagă de receptorul mineralocorticoid (MR) cu afinitate egală; totuși, cortizolul circulă în sânge în concentrație de o mie de ori mai mare. Astfel, doar inactivarea rapidă a cortizolului la cortizon de către 11β-HSD2 previne activarea MR de excesul de cortizol, acționând ca modulator specific tisular al căii MR. În plus față de cortizol și aldosteron, deoxicorticosteronul (DOC) (Fig. 5-1) are și acțiune mineralocorticoidă. Acumularea DOC din cauza deficienței de 11β-hidroxilază sau a unei producții în exces determinată de o tumoră poate duce la exces de mineralocorticoizi.

Similar acțiunii cortizolului via GR, aldosteronul (sau cortizolul) legat de MR disociază complexul HSP-receptor, determinând homodimerizarea MR și translocarea dimerului MR legat de hormon în nucleu (Fig. 5-7). MR activat îmbunătățește transcripția canalului epitelial de sodiu (ENaC) și a kinazei 1 serice glucocorticoid-indusă (SGK-1). În citosol, interacțiune a ENaC cu Nedd4 împiedică expresia pe suprafața celulară a ENaC. Totuși, resturile de serină fosforilat SGK-1 din proteina Nedd4 reduc interacțiunea între Nedd4 și ENaC; în consecință, se îmbunătățește transportul ENaC la nivelul suprafeței celulare, unde este mediată retenția de sodiu.

SINDROMUL CUSHING

(Vezi și Cap. 2) Sindromul Cushing reprezintă o constelație de manifestări clinice determinate de expunerea cronică la excesul de glucocorticoizi de orice etiologie. Afecțiunea poate fi ACTH-dependentă (de exemplu, adenom corticotropic hipofizar, secreție ectopică de ACTH determinată de o tumoră nehipofizară) sau ACTH-independentă (de exemplu, adenom adrenocortical, carcinom adrenocortical, hiperplazie suprarenaliană nodulară), precum și iatrogenă (de exemplu, administrarea de glucocorticoizi exogeni pentru tratarea diferitelor afecțiuni inflamatorii). Termenul *boală Cushing* se referă special la sindromul Cushing cauzat de un adenom corticotropic hipofizar.

Epidemiologie

În general, sindromul Cushing este considerat o afecțiune rară. Apare cu o incidență de 1-2 cazuri/100 000 de persoane pe an. Totuși, încă se discută dacă excesul ușor de

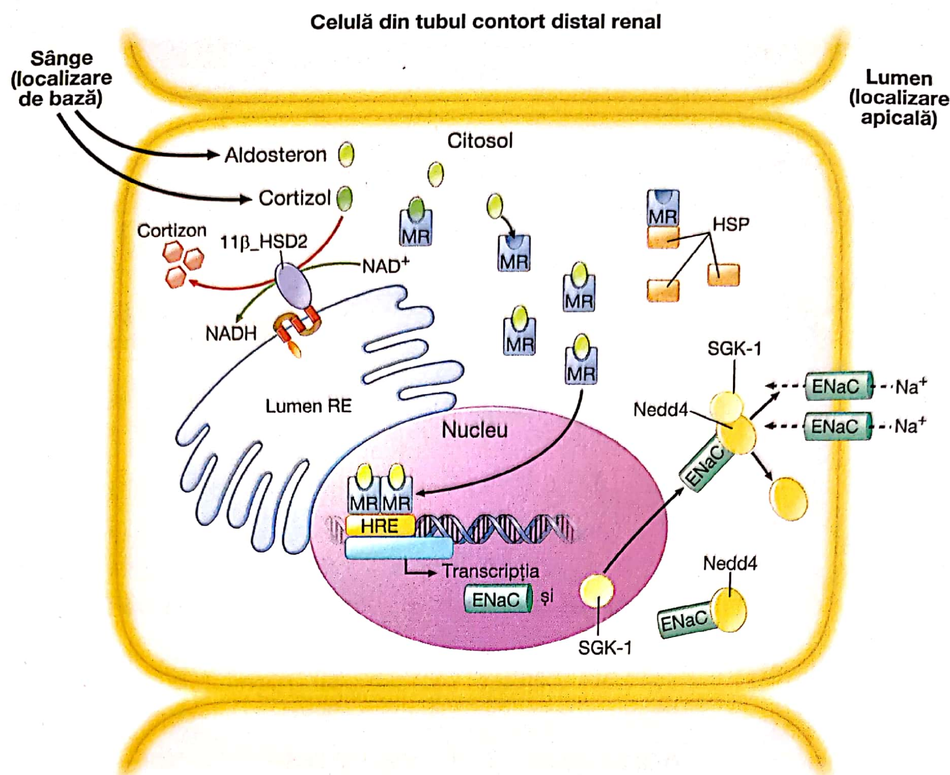


FIGURA 5-7
Inactivarea prereceptor a cortizolului și acțiunea receptorului mineralocorticoid.

cortizol este mai prevalent printre pacienții cu manifestări grave ale sindromului Cushing, ca obezitate centripetă, diabet zaharat tip 2 și fracturi vertebrale osteoporotice, recunoscându-se că acestea sunt relativ nespecifice și comune în populație.

La majoritatea pacienților, sindromul Cushing este cauzat de un adenom hipofizar corticotropic secretant de ACTH (**Tabelul 5-1**), așa cum a fost descris inițial de Harvey Cushing în anul 1912. Boala Cushing afectează mai frecvent femeile, cu excepția cazurilor prepubertare, când este mai frecventă la băieți. În contrast, sindromul de ACTH ectopic este mai frecvent la bărbați. Doar la 10% dintre pacienți sindromul Cushing are etiologie primară suprarenaliană (de exemplu, exces de cortizol autonom independent de ACTH), majoritatea fiind femei. În general, utilizarea medicală a glucocorticoizilor pentru imunosupresie sau pentru tratamentul afecțiunilor inflamatorii reprezintă cea mai comună cauză a sindromului Cushing.

Etiologie

În cazul a cel puțin 90% dintre pacienții cu boală Cushing, excesul de ACTH este cauzat de un microadenom corticotropic hipofizar, cel mai frecvent având un diametru de câțiva milimetri. Macroadenoamele hipofizare (tumori cu diametrul > 1 cm) sunt întâlnite doar la 5-10% dintre pacienți. De obicei, adenoamele corticotropice hipofizare

TABELUL 5-1
CAUZELE SINDROMULUI CUSHING

CAUZELE SINDROMULUI CUSHING	RAPORT FEMEI: BĂRBAȚI	%
Sindrom Cushing ACTH-dependent		**90**
Boala Cushing (= adenom hipofizar ACTH-secretant)	4:1	75
Sindrom de ACTH ectopic (determinat de tumori carcinoide pancreatice sau bronșice, cancer pulmonar cu celule mici, carcinom tiroidian medular, feocromocitom etc., care secretă ACTH)	1:1	15
Sindrom Cushing ACTH-independent	**4:1**	**10**
Adenom adrenocortical		5–10
Carcinom adrenocortical		1%
Cauze rare: boală adrenaliană nodulară pigmentată primară (PPNAD), hiperplazie suprarenaliană masivă ACTH-independentă (AIMAH), sindrom McCune-Albright		<1%

Abrevieri: ACTH, hormonul adrenocorticotrop.

apar sporadic, dar foarte rar pot fi întâlnite în contextul neoplaziei endocrine multiple tip 1 (MEN1) (Cap. 23).

Producerea ectopică de ACTH este cauzată în principal de tumori carcinoide oculte, cel mai frecvent în plămâni, dar și în timus sau pancreas. Din cauza dimensiunilor mici aceste tumori sunt adesea greu de localizat. Cancerul pulmonar cu celule mici în stadiu avansat produce ACTH ectopic. În cazuri rare, producția de ACTH ectopic își poate avea originea într-un carcinom medular tiroidian sau feocromocitom (care secretă ACTH și catecolamine).

Majoritatea pacienților cu exces de cortizol ACTH-independent prezintă un adenom suprarenalian secretant de cortizol. Carcinoamele corticosuprarenaliene pot cauza, de asemenea, boală ACTH-independentă și au adeseori dimensiuni mari, producând în exces și alți corticosteroizi. O cauză rară, dar importantă, a hipersecreției adrenale de cortizol este hiperplazia macronodulară ACTH-independentă (AIMAH), caracterizată în general prin expresia ectopică a receptorilor care nu se găsesc în mod obișnuit în suprarenală, de exemplu receptorii pentru hormonul luteinizant, vasopresină, serotonină, interleukina-1 sau peptidul inhibitor gastric (GIP) care determină sindrom Cushing dependent de alimente. Activarea acestor receptori determină reglarea pozitivă a căii de semnalizare PKA, care apare fiziologic cu ACTH, cu o creștere ulterioară a producției de cortizol. Mutații în subunitatea reglatorie a PKA (PRKAR1A) apar la pacienții cu boală adrenală nodulară pigmentară primară (PPNAD) ca parte a *complexului Carney*, o afecțiune neoplazică multiplă autozomal dominantă, asociată cu mixom cardiac, hiperlentiginoză, tumori ale celulelor Sertoli și PPNAD. PPNAD se poate manifesta ca hiperplazie fie micronodulară, fie macronodulară, fie ambele. O altă cauză rară de sindrom Cushing ACTH-independent este *sindromul McCune-Albright*, asociat de asemenea cu displazie fibroasă poliostotică, pete café-au-lait unilaterale și pubertate precoce. Sindromul McCune-Albright este cauzat de mutații activatoare în GNAS-1 (guanine nucleotide-binding protein α-stimulating activity polypeptide 1), astfel de mutații fiind descoperite și în hiperplazia macronodulară bilaterală, fără alte manifestări ale sindromului McCune-Albright (Tabel 5-1; vezi, de asemenea, Cap. 29),

Manifestări clinice

Glucocorticoizii influențează aproape toate celulele din organism și, de aceea, excesul de cortizol afectează sisteme fiziologice multiple (**Tabelul 5-2**), cu hiperreglarea gluconeogenezei, a lipolizei și a catabolismului proteic, cauzând manifestările cele mai importante. În plus, hipersecreția de glucocorticoizi influențează capacitatea 11β-HSD2 de a inactiva rapid cortizolul la cortizon la nivel renal, exercitând prin urmare o acțiune mineralocorticoidă, manifestată ca hipertensiune diastolică, hipokaliemie și edem. De asemenea, excesul de glucocorticoizi interferează cu sistemele reglatorii centrale, determinând supresia gonadotropinelor, cu hipogonadism și amenoree ulterioare, și a axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiene, ceea ce determină hiposecreție de TSH (hormon de stimulare tiroidiană).

TABELUL 5-2

SEMNE ȘI SIMPTOME ALE SINDROMULUI CUSHING

COMPARTIMENTE/ SISTEME ALE CORPULUI	SEMNE ȘI SIMPTOME
Țesut adipos	Creștere în greutate, obezitate de tip central, față rotundă, acumulare de grăsime în zona dorso-cervicală („ceafă de bivol")
Tegument	Pletoră facială, piele subțire și fragilă,echimoze care se produc la traumatisme mici, vergeturi purpurii, acnee, hirsutism
Sistem osos	Osteopenie, osteoporoză (fracturi vertebrale), scăderea liniară a creșterii la copii
Sistem muscular	Slăbiciune, miopatie proximală (atrofie importantă a musculaturii gluteale și a mușchilor coapsei)
Sistem cardiovascular	Hipertensiune arterială, hiperkaliemie, edeme, ateroscleroză
Metabolism	Intoleranță la glucoză/diabet zaharat, dislipidemie
Sistem reproducător	Scăderea libidoului, la femei: amenoree (din cauza inhibiției mediate de cortizol a eliberării de gonadotropine)
Sistem nervos central	Iritabilitate, labilitate emoțională, depresie, uneori tulburări cognitive; în cazuri severe, psihoză paranoidă
Sânge și sistem imunitar	Creșterea susceptibilității la infecții, leucocitoză, eozinofilopenie, hipercoagulabilitate cu creșterea riscului de tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară

Majoritatea semnelor și a simptomelor observate în sindromul Cushing sunt relativ nespecifice și includ manifestări ca: obezitate, diabet zaharat, hipertensiune diastolică, hirsutism și depresie, în mod obișnuit absente la pacienții care nu prezintă acest sindrom. Prin urmare examenul clinic atent reprezintă un aspect important al evaluării cazurilor suspecte. Diagnosticul de sindrom Cushing trebuie luat în considerare când sunt prezente la același pacient câteva manifestări clinice, în particular când se găsesc caracteristici mai specifice, de exemplu fragilitatea tegumentelor, cu apariția de echimoze la cele mai mici traumatisme (> 1 cm), vergeturi purpurii (**Fig. 5-8**) și semne de miopatie proximală, care apar mai evidente atunci când încercăm să ne ridicăm de pe scaun fără a ne sprijini în mâini sau când urcăm scările. Manifestările clinice ale sindromului Cushing nu diferă substanțial față de diferitele cauze ale sindromului Cushing. În sindromul ACTH-ului ectopic,



FIGURA 5-8
Caracteristici clinice ale sindromului Cushing. A. Obezitate centrală și vergeturi extinse, purpurii. **B.** Vergeturi văzute de aproape. **C.** Piele subțiată și friabilă la un pacient vârstnic. **D.** Hiperpigmentarea degetelor la un pacient cu exces de ACTH ectopic.

poate fi observată hiperpigmentarea degetelor, a cicatricelor sau a zonelor de piele expuse la fricțiune intensă (Fig. 5-8), cauzată de efectele stimulatorii ale excesului de ACTH și ale altor produși de scindare POMC asupra producției de pigment melanocitar. Mai mult, pacienții cu sindromul ACTH-ului ectopic și unii dintre cei care prezintă carcinom corticosuprarenalian pot prezenta un debut și evoluție rapidă a simptomelor și a semnelor clinice.

Pacienții cu sindrom Cushing au risc de tromboză venoasă profundă, cu embolie pulmonară ulterioară din cauza statusului de hipercoagulabilitate asociat. De asemenea, majoritatea pacienților prezintă simptome psihiatrice, în special anxietate sau depresie, putând să apară chiar și psihoză paranoidă sau depresivă. Chiar și după tratament, sănătatea pe termen lung poate fi afectată prin creșterea riscului de boală cardiovasculară și osteoporoză cu fracturi vertebrale, în funcție de durata și gradul expunerii la excesul semnificativ de cortizol.

Diagnostic

Primul pas – și cel mai important – în managementul pacienților cu suspiciune de sindrom Cushing este stabilirea unui diagnostic corect. Majoritatea erorilor în managementul clinic, care determină examene imagistice sau intervenții chirurgicale inutile, apar din cauza nerespectării protocolului de diagnostic (Fig. 5-9). Acest protocol necesită stabilirea diagnosticului de sindrom Cushing fără a exista dubii înainte de a efectua orice test pentru diagnosticul diferențial. În principiu, după excluderea utilizării de glucocorticoizi exogeni drept cauză a semnelor și a simptomelor, cazurile suspecte trebuie testate dacă sunt prezente caracteristici multiple și evolutive ale sindromului Cushing, în special cele cu valoare discriminatorie potențial înaltă. Excluderea sindromului Cushing este, de asemenea, indicată la pacienții cu tumori suprarenale descoperite accidental.

Diagnosticul de sindrom Cushing este considerat sigur când rezultatele câtorva teste sunt extrem de sugestive

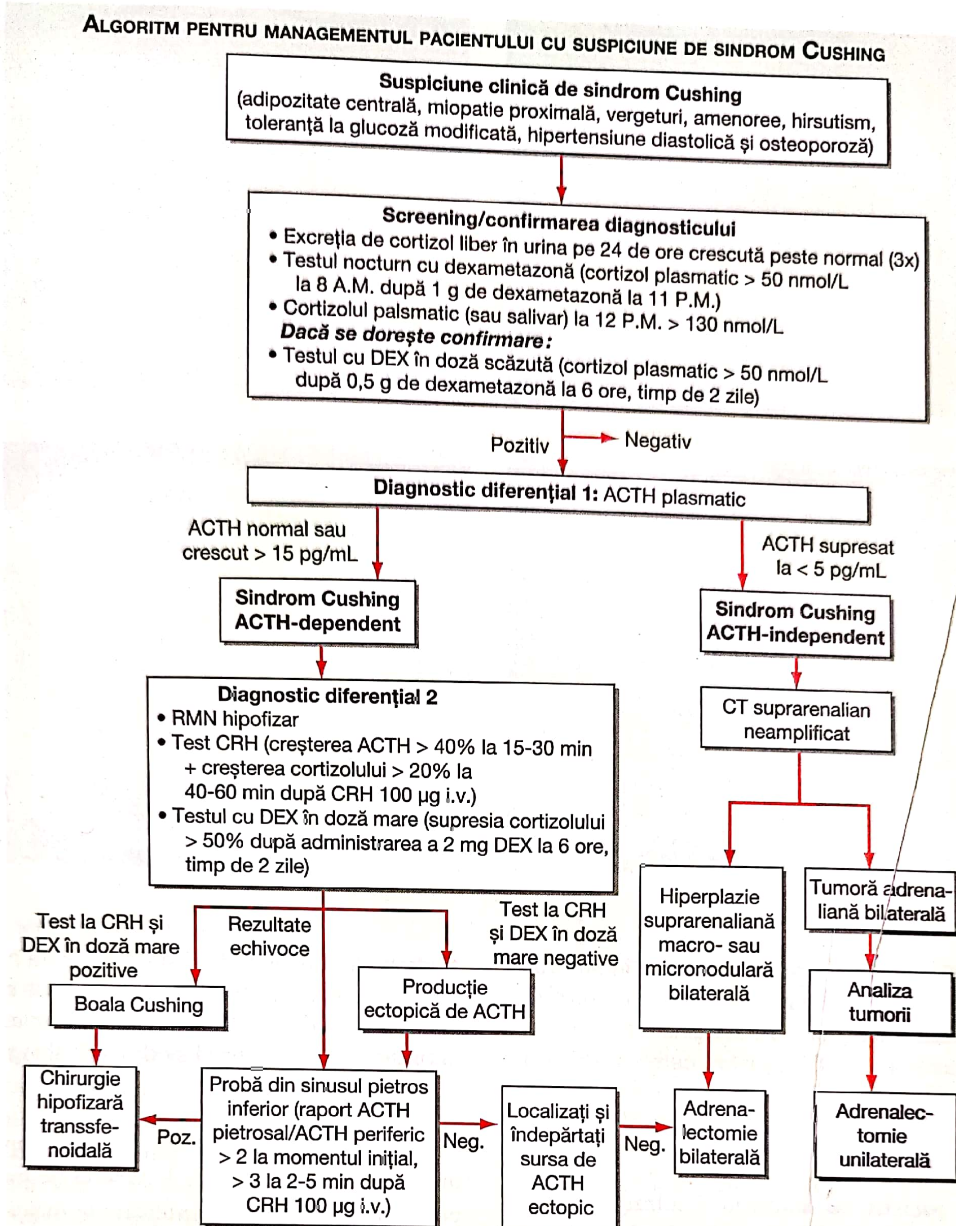


FIGURA 5-9

Managementul pacientului cu suspiciune de sindrom Cushing. CHR, hormonul de eliberare a corticotropinei; DEX, dexametazonă.

pentru acesta (de exemplu, creșterea excreției de cortizol liber în urina pe 24 de ore în trei recoltări separate, insuficiența supresiei adecvate de cortizol dimineața, după expunerea nocturnă la dexametazonă și scăderea secreției diurne de cortizol cu valori înalte la miezul nopții, perioada secreției minime fiziologice) (Fig. 5-9). Factorii potențiali care pot afecta rezultatele acestor teste diagnostice trebuie să fie excluși, precum colectarea incompletă a urinei pe 24 de ore sau inactivarea rapidă a dexametazonei din cauza aportului de medicamente care induc CYP3A4 (de exemplu, antiepileptice, rifampicin). Administrarea concomitentă de contraceptive orale care cresc CBG și, implicit, cortizolul total pot determina insuficiența supresiei după dexametazonă. Dacă există dubii, testarea trebuie repetată după 4–6 săptămâni fără administrare de estrogen. La pacienții cu status pseudo-cushingoid (legat de alcool) și cei cu sindrom Cushing ciclic pot fi necesare teste suplimentare pentru a confirma sau exclude cu siguranță diagnosticul de sindrom Cushing. În plus, evaluările biochimice alese pot influența rezultatele testelor; specificitatea reprezintă o problemă comună în cazul evaluărilor bazate pe anticorpi pentru măsurarea cortizolului liber urinar. Aceste evaluări au fost mult îmbunătățite prin introducerea spectrometriei de masă în tandem, care are o specificitate înaltă.

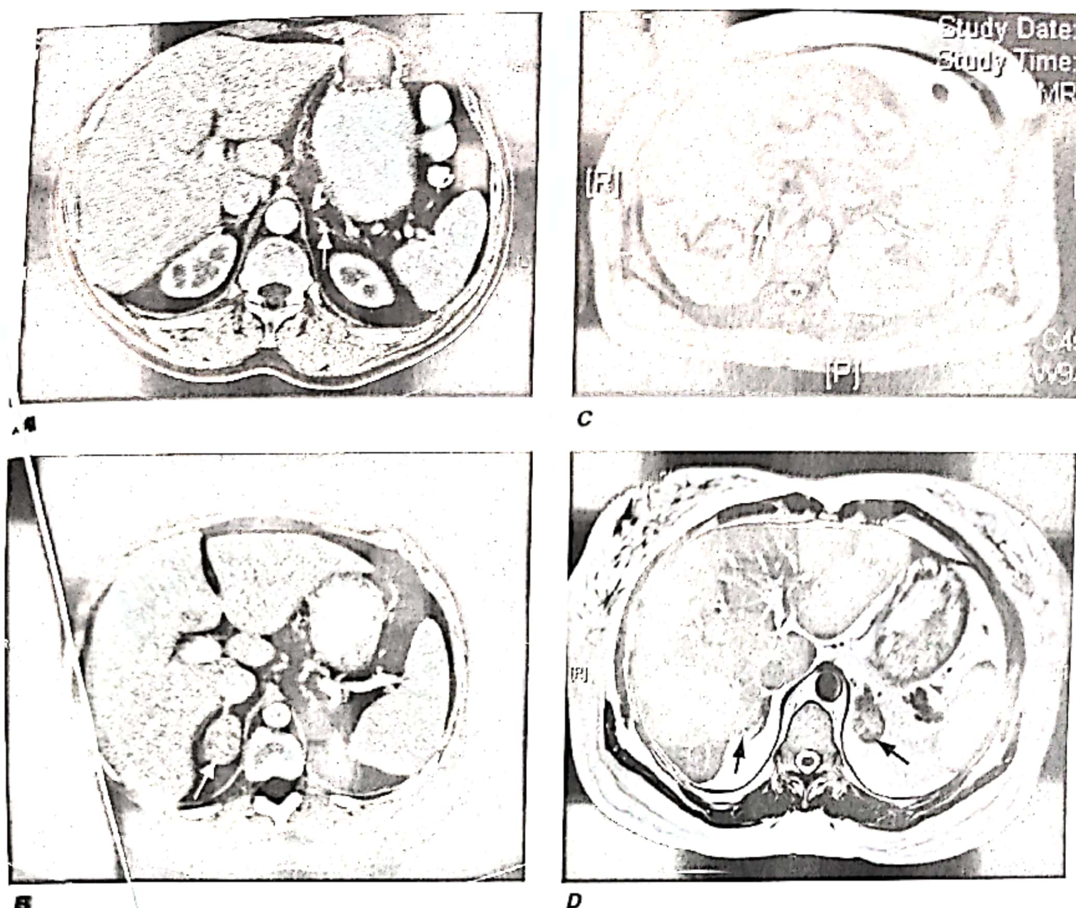


FIGURA 5-10

Examinare imagistică a glandelor suprarenale în sindromul Cushing. *A.* CT adrenal care arată morfologie normală bilaterală a suprarenalelor (*săgețile*). ***B.*** Imagine CT care arată adenom adrenocortical drept (*săgeata*), care este cauza sindromului Cushing. ***C.*** RMN care arată hiperplazie suprarenaliană bilaterală din cauza excesului de stimulare ACTH în boala Cushing. ***D.*** RMN care arată hiperplazie macronodulară bilaterală ce determină sindrom Cushing.

Diagnostic diferențial

Evaluarea unui pacient cu sindrom Cushing confirmat trebuie efectuată de medicul endocrinolog și începe cu diagnosticul diferențial al excesului de cortizol ACTH-dependent și ACTH-independent (Fig. 5-9). În general, nivelurile plasmatice de ACTH sunt supresate în excesul de cortizol adrenalian autonom, ca o consecință a feedbackului negativ crescut către hipotalamus și hipofiză. În opoziție, sindrom Cushing ACTH-dependent au un nivel plasmatic de ACTH normal sau ușor crescut, valori foarte mari găsindu-se la unii pacienți cu sindrom de ACTH ectopic. Este foarte important ca examenele imagistice să fie efectuate după ce s-a stabilit dacă excesul de cortizol este dependent sau nu de ACTH, deoarece nodulii hipofizari sau adrenalieni sunt frecvenți în populația generală. La pacienții cu exces confirmat ACTH-independent este recomandată imagistica adrenaliană (Fig. 5-10), de preferat fiind CT fără amplificare, care permite evaluarea morfologiei adrenaliene și determinarea densității în unități Hounsfield (HU), ce ajută la deosebirea dintre tumorile adrenaliene benigne sau maligne.

Pentru excesul de cortizol ACTH-dependent (Cap. 2), investigația de elecție este RMN-ul de hipofiză, dar acesta poate să nu arate vreo modificare în maxim 40% dintre cazuri, deoarece tumorile de mici dimensiuni sunt sub pragul de detecție. În mod caracteristic, adenoamele corticotropice hipofizare nu reușesc să capteze următoarea administrare de gadoliniu în RMN cu secvență T1.În toate cazurile de sindrom Cushing ACTH-dependent confirmat sunt necesare teste suplimentare pentru a diferenția boala Cushing hipofizară și sindromul de ACTH ectopic. Aceste teste exploatează faptul că majoritatea adenoamelor corticotropice hipofizare încă au caracteristici reglatorii, inclusiv supresia ACTH-ului rezidual cu doze mari de glucocorticoizi și sensibilitatea CRH. În contrast, sursele ectopice de ACTH sunt în mod tipic rezistente la supresia dexametazonei și nu răspund la CRH. Cu toate acestea, trebuie notat că o mică parte dintre tumorile secretante de ACTH ectopic au un răspuns dinamic similar tumorilor corticotrope hipofizare. Dacă două teste au rezultate discordante sau dacă există orice alt motiv de îndoială, diagnosticul diferențial poate fi clarificat prin efectuarea cateterizării de sinus pietros

inferior bilateral cu dozare de ACTH în sinusul pietros inferior drept și stâng și în venele periferice. Creșterea raportului ACTH plasmatic central/periferic > 2 în condiții bazale și > 3 după injectarea de CRH este un indicator al bolii Cushing (Fig. 5-9), având o sensibilitate și specificitate foarte crescute. Rezultatele cateterizării sinusului pietros nu pot fi utilizate în mod fiabil pentru lateralizare (adică predicția localizării tumorii în hipofiză), deoarece există o variabilitate interindividuală largă în drenajul venos al regiunii hipofizare. Rețineți că înainte de efectuarea cateterizării nu se administrează niciun agent care reduce cortizolul.

Dacă testele pentru diagnosticul diferențial indică un sindrom de secreție ectopică de ACTH, trebuie să se efectueze CT de înaltă rezoluție toracic și abdominal, pentru examinarea plămânilor, a timusului și a pancreasului. Dacă nu se identifică nicio leziune, se poate lua în considerare efectuarea unui RMN toracic, deoarece tumorile carcinoide au intensitate crescută a semnalului în secvență T2. Mai mult, scintigrafia cu octreotid poate fi utilă în anumite cazuri, deoarece tumorile secretante de ACTH ectopic exprimă adesea receptorii de somatostatin. În funcție de cauza suspicionată, pacienții cu sindrom de secreție ectopică de ACTH trebuie de asemenea să efectueze analize sangvine pentru titrarea hormonilor intestinali (à jeun), a cromograninei A, a calcitoninei și pentru excluderea unui feocromocitom.

TRATAMENT **Sindromul Cushing**

Sindromul Cushing evident clinic se asociază cu prognostic nefavorabil dacă nu este tratat. În forma ACTH-independentă, tratamentul constă în excizia chirurgicală a tumorii adrenaliene. În cazul tumorilor mici, poate fi folosită o abordare minim invazivă, în timp ce pentru tumorile de mari dimensiuni sau cele suspicionate ca maligne, este de preferat o abordare deschisă.

În boala Cushing, tratamentul de elecție este excizia selectivă a tumorii corticotrope hipofizare, de obicei prin abordare transsfenoidală. Rata de vindecare inițială este de 70-80% când este efectuată de un chirurg cu experiență. Totuși, chiar în cazul unei remisiuni inițiale după intervenția chirurgicală, urmărirea pe termen lung este importantă, deoarece pot apărea recăderi la un număr semnificativ de pacienți. Dacă boala hipofizară recidivează, există mai multe opțiuni, care includ intervenție chirurgicală secundară, radioterapie, radiochirurgie stereotactică și adrenalectomie bilaterală. Aceste opțiuni trebuie aplicate în funcție de fiecare caz.

La unii pacienți cu boală foarte severă (de exemplu, psihoză acută sau hipertensiune hipokaliemică dificil de controlat) poate fi necesară introducerea tratamentului medicamentos, pentru a controla rapid excesul de cortizol preintervenție chirurgicală. În mod similar, pacienții cu carcinoame secretante de glucocorticoizi, metastazate, pot primi tratament pe termen lung cu medicamente antiglucocorticoide. În cazul sindromului de secreție ectopică de ACTH în care tumora nu poate fi localizată, trebuie cântărită cu atenție alegerea tratamentului: fie tratament medicamentos, fie adrenalectomie bilaterală. Această din urmă alternativă realizează vindecarea imediată, dar necesită terapie de substituție corticosteroidiană toată viața. În acest caz este extrem de important să se asigure urmărire regulată prin examinări imagistice, pentru identificarea sursei de ACTH ectopic.

Medicamentele cu administrare orală având eficacitate bine stabilită în sindromul Cushing sunt metirapon și ketoconazol. Metiraponul inhibă sinteza de cortizol la nivelul 11β-hidroxilazei (Fig. 5-1), în timp ce ketoconazolul, un medicament antimicotic, inhibă primii pași ai steroidogenezei. Dozele tipice de început sunt 500 mg x 3/zi pentru metirapon (doza maximă - 6 g) și 200 mg x 3/zi pentru ketoconazol (doza maximă – 1 200 mg). Mitotanul, un derivat din insecticidul o,p'DDD, este un agent adrenolitic eficient și în reducerea cortizolului. Din cauza efectelor sale secundare, este utilizat mai ales în cazul carcinomului adrenocortical, dar în doze mici (500-1 000 mg/zi) a fost utilizat și în sindromul Cushing benign. În cazuri severe de exces de cortizon, etomidatul poate fi utilizat pentru scăderea cortizolului. Se administrează în doză scăzută, neanestezică, în perfuzie continuă.

După îndepărtarea cu succes a tumorii secretante de ACTH sau cortizol, axa HPA rămâne supresată. De aceea, terapia de înlocuire cu hidrocortizon trebuie inițiată în momentul intervenției chirurgicale și redusă treptat în timpul perioadei de recuperare, pentru a permite adaptarea fiziologică la nivelurile normale de cortizol. În funcție de gradul și durata excesului de cortizol, axa HPA poate avea nevoie de mai multe luni sau chiar ani pentru a-și recăpăta funcția normală.

EXCESUL DE MINERALOCORTICOIZI

Epidemiologie

După prima descriere a unui pacient cu un adenom suprarenalian secretant de aldosteron (*sindromul Conn*) s-a crezut despre excesul de mineralocorticoizi că reprezintă o cauza rară de hipertensiune arterială. Cu toate acestea, s-a demonstrat în studii sistematice efectuate pe pacienți cu hipertensiune, că prevalența este mult mai mare, variind între 5 și 12%. Prevalența este mult mai crescută în cazul pacienților preselectați pentru hipertensiune hipokaliemică.

Etiologie

Cauza cea mai frecventă a excesului de mineralocorticoizi este hiperaldosteronismul primar, care reflectă producerea în exces de aldosteron în zona glomeruloasă a suprarenalei. Hiperplazia micronodulară bilaterală este ceva mai

TABELUL 5-3
CAUZELE EXCESULUI DE MINERALOCORTICOIZI

CAUZELE EXCESULUI DE MINERALOCORTICOIZI	MECANISM	%
Hiperaldosteronism primar		
Adenom adrenalian (sindrom Conn)	Exces autonom de aldosteron	40
Hiperplazie suprarenaliană bilaterală (micronodulară)	Exces autonom de aldosteron	60
Hiperaldosteronismul glucocorticoid-remediabil (hiperaldosteronismul dexametazon-supresibil)	Încrucișare între genele *CYP11B1* și *CYP11B2* determină producerea de aldosteron acționat de ACTH	<1
Alte cauze (rare)		<1
Sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi (AME)	Mutații ale *HSD11B2*, care duc la absența activării renale a cortizolului la cortizon, determinând activarea în exces a MR de către cortizol	
Sindromul Cushing	Excesul de cortizol depășește capacitatea HSD11B2 de a inactiva cortizolul la cortizon, prin urmare suprasaturând MR	
Rezistența la glucocorticoizi	Suprareglarea producției de cortizol din cauza mutațiilor GR, determinând suprasaturarea MR de către cortizol	
Carcinomul adrenocortical	Exces de aldosteron autonom și/sau DOC	
Hiperplazie suprarenaliană congenitală	Acumularea de DOC din cauza mutațiilor în *CYP11B1* sau *CYP17A1*	
Hipertensiune indusă de progesteron	Progesteronul acționează ca un ligand anormal din cauza mutațiilor în gena MR	
Sindromul Liddle	Mutații în subunități ENaC β sau γ ce determină reducerea degradării ENaC, păstrând canalele membranare deschise mai mult timp, ceea ce îmbunătățește acțiunea mineralocorticoizilor.	

Abrevieri: DOC, deoxicorticosteron; ENaC, canal epitelial de sodiu; GR, receptor pentru glucocorticoid; MR, receptor pentru mineralocorticoid.

frecventă decât adenoamele adrenaliene unilaterale (Tabel 5-3).

Hiperplazia suprarenaliană bilaterală este de obicei micronodulară, dar poate conține de asemenea și noduli mari, care pot fi confundați cu adenomul unilateral. În cazuri rare, hiperaldosteronismul primar este cauzat de un carcinom adrenocortical. Carcinoamele trebuie avute în vedere la pacienții tineri și la cei cu tumori mari, adenoamele benigne secretante de aldosteron având de obicei un diametru < 1 cm.

O cauză rară a excesului de aldosteron este hiperaldosteronismul glucocorticoid-remediabil (GRA), determinat de o genă chimerică rezultată din încrucișarea secvențelor promoter între genele CYP11B1 și CYP11B2, implicate în sinteza glucocorticoizilor și, respectiv, a mineralocorticoizilor (Fig. 5-1). Acest rearanjament menține CYP11B sub controlul semnalizării receptorului ACTH; în consecință, producția de aldosteron este reglată mai degrabă de ACTH decât de renină. Istoricul familial poate fi util, deoarece există dovezi de transmitere dominantă a hipertensiunii. Recunoașterea bolii este importantă, deoarece se poate asocia cu hipertensiune cu debut precoce sau accident vascular cerebral. În plus, supresia glucocorticoizilor poate reduce producția de aldosteron.

Alte cauze rare ale excesului de mineralocorticoizi sunt enumerate în Tabelul 5-3. O cauză importantă este legarea în exces și activarea receptorului pentru mineralocorticoid de către un alt steroid decât aldosteronul. Cortizolul acționează ca un mineralocorticoid puternic, dacă nu este inactivat eficient la cortizon de către 11β-HSD2 în rinichi (Fig. 5-7); este cauzat de mutațiile inactivatoare în gena *HSD11B2*, determinând sindromul excesului aparent de mineralocorticoizi (AME), care se manifestă în mod caracteristic prin hipertensiune hipokaliemică în copilărie (AME tip 2). De asemenea, inhibiția 11β-HSD2 de ingestia în exces de lemn-dulce determină hipertensiune hipokaliemică, la fel ca și capacitatea excesivă de conversie a 11β-HSD2 de către excesul de cortizol în sindromul Cushing. Deoxicorticosteronul (DOC) leagă și activează și receptorul pentru mineralocorticoid, determinând hipertensiune arterială când concentrația sangvină este crescută. Acest lucru poate apărea în cazul secreției autonome de DOC de la un carcinom corticosuprarenalian, dar și atunci când DOC se acumulează în urma unui blocaj enzimatic suprarenalian, ca în hiperplazia suprarenaliană congenitală din cauza deficitului de CYP11B1 (11β-hidroxilază) sau CYP17A1 (17α- hidroxilază) (Fig. 5-1). Progesteronul poate produce hipertensiune hipokaliemică la unele persoane care au o mutație a receptorului pentru mineralocorticoid ce crește legarea și activarea de către progesteron; din punct de vedere fiziologic, progesteronul are activitate antimineralocorticoidă. În cele din urmă, activitatea mineralocorticoizilor în exces poate fi determinată de mutații ale subunităților β și γ ale ENaC, perturbând interacțiunea cu Nedd4 (Fig. 5-7) și scăzând astfel internalizarea și degradarea receptorului. ENaC constitutiv activ duce la

hipertensiune hiperkaliemică, determinând *sindromul Liddle*, o afecțiune autozomal dominantă.

Manifestări clinice

Hiperactivarea receptorilor pentru mineralocorticoizi determină epuizarea potasiului și creșterea retenției de sodiu, ceea ce va produce ulterior expansiunea volumului extracelular și plasmatic. De asemenea, creșterea activității ENaC determină depleția de hidrogen, producându-se alcaloză metabolică. Aldosteronul are și efecte directe asupra sistemului vascular, crescând remodelarea cardiacă și complianța. Pe lângă afectarea secundară din cauza hipertensiunii sistemice, excesul de aldosteron poate leza direct miocardul și glomerulii renali. Semnul clinic distinctiv pentru hipersecreția de mineralocorticoizi este hipertensiunea hipokaliemică; sodiul seric are tendința să fie normal din cauza retenției concurente de lichid, care în unele cazuri poate duce la edeme periferice. Hipokaliemia este exacerbată de administrarea de tiazidice, ceea ce duce la furnizarea unei cantități mai mari de sodiu către tubul distal renal, ceea ce influențează excreția de potasiu. Hipokaliemia severă se asociază cu slăbiciune musculară, miopatie proximală sau chiar paralizie hipokaliemică. Alcaloza severă contribuie la apariția crampelor musculare și, în cazurile grave, poate produce tetanie.

Diagnostic

Screeningul diagnostic pentru hipersecreția de mineralocorticoizi nu este recomandat de rutină tuturor pacienților cu hipertensiune arterială, fiind rezervat doar pentru cei care prezintă hipertensiune rezistentă la medicamente, hipokaliemie, tumoră suprarenaliană sau hipertensiune înainte de 40 de ani (**Fig. 5-11**). Testul screening acceptat este măsurarea reninei și a aldosteronului plasmatic, cu calcularea ulterioară a raportului aldosteron/renină (ARR) (Fig. 5-11); nivelul potasiului seric trebuie normalizat înainte de testare. Stoparea administrării medicației antihipertensive poate fi dificilă, în special la pacienții cu hipertensiune arterială gravă. De aceea, în scopuri practice, în prima fază pacientul poate urma tratamentul antihipertensiv obișnuit, excepție fiind antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi care trebuie opriți cu cel puțin patru săptămâni înainte de măsurarea ARR. Celelalte antihipertensive rămase nu influențează de obicei rezultatul ARR, cu excepția beta-blocantelor care pot produce rezultate fals-pozitive și a inhibitorilor ECA/AT1R care pot produce rezultate fals-negative în cazurile ușoare (**Tabel 5-4**).

Screeningul ARR este pozitiv când raportul este mai mare de 750 pmol/L:ng/mL, cu un aldosteron normal crescut sau crescut (Fig. 5-11). Dacă ne referim doar la ARR, posibilitatea unui ARR fals pozitiv crește când renina este foarte scăzută. Caracteristicile evaluărilor biochimice sunt de asemenea importante. Unele laboratoare măsoară activitatea reninei plasmatice, în timp ce altele măsoară concentrația acesteia. Evaluările anticorpilor pentru măsurarea aldosteronului seric nu au fiabilitatea spectrometriei de masă în tandem, dar aceasta din urmă nu este disponibilă pe scară largă.

Confirmarea diagnosticului de hipersecreție de mineralocorticoizi la un pacient cu ARR pozitiv trebuie efectuată de un medic endocrinolog, deoarece testele nu au validare optimizată. Cel mai simplu test este cel cu perfuzie salină, care implică administrarea i.v. a doi litri de ser fiziologic în patru ore. Insuficiența aldosteronului de a scădea sub 140 pmol/L (5 ng/dL) este un indicator al hipersecreției autonome de mineralocorticoizi. Ca teste alternative menționăm: testul de încărcare cu sodiu oral (300 mmol NaCl/zi, trei zile) sau testul de supresie cu fludrocortizon (0,1 mg la 6 ore cu 30 mmol NaCl la 8 ore, patru zile); ultimul poate fi dificil din cauza riscului de hipokaliemie profundă și a hipertensiunii crescute. În cazul pacienților cu hipertensiune hipokaliemică, ARR intens pozitiv și creșterea concomitentă a nivelului aldosteronului, testele de confirmare nu sunt de obicei necesare.

Diagnostic diferențial și tratament

După ce a fost stabilit diagnosticul de hiperaldosteronism, următorul pas este utilizarea imagisticii pentru a putea stabili cauza. CT al regiunii suprarenaliene este metoda de elecție, deoarece oferă o vizualizare excelentă a morfologiei suprarenale. CT identifică ușor tumorile de dimensiuni mari cu suspiciune de malignitate, dar le poate rata pe cele cu diametrul mai mic de 5 mm. Diagnosticul diferențial între hiperplazia micronodulară bilaterală și un adenom unilateral este necesară doar în cazul efectuării unei intervenții chirurgicale. Deci, o probă selectivă din vena suprarenală (AVS) trebuie obținută doar la pacienții cu indicație chirurgicală fie fără leziuni evidente la CT, fie cu o leziune unilaterală evidentă la un pacient cu vârsta > 40 de ani, acesta din urmă având o probabilitate mare de a purta un adenom adrenal incidental endocrin-inactiv (Fig. 5-11). AVS este utilizat pentru a compara nivelul aldosteronului din vena cavă inferioară cu cel din vena suprarenală dreaptă și stângă. AVS necesită măsurarea concomitentă a cortizolului pentru a demonstra plasarea corectă a cateterului în venele suprarenale și un gradient de cortizol > 3 între vena cavă și fiecare venă suprarenală. Lateralizarea este confirmată printr-un raport aldosteron/cortizol care este de cel puțin două ori mai mare pe o parte față de cealaltă. AVS este o procedură complexă pe care trebuie să o efectueze un radiolog intervențional cu multă experiență. Chiar și în acest caz, vena suprarenală dreaptă este dificil de canulat în mod corect, invalidând procedura. De asemenea, nu există niciun acord conform căruia cele două vene trebuie să fie canulate simultan sau succesiv și că stimularea ACTH îmbunătățește valoarea diagnosticului AVS.

Pacienții sub 40 de ani cu hipersecreție de mineralocorticoizi și leziune unilaterală confirmate au indicație de intervenție chirurgicală, ca și cei cu lateralizare confirmată printr-o procedură AVS validă. Abordarea de elecție este adrenalectomia laparoscopică. Pacienții care au

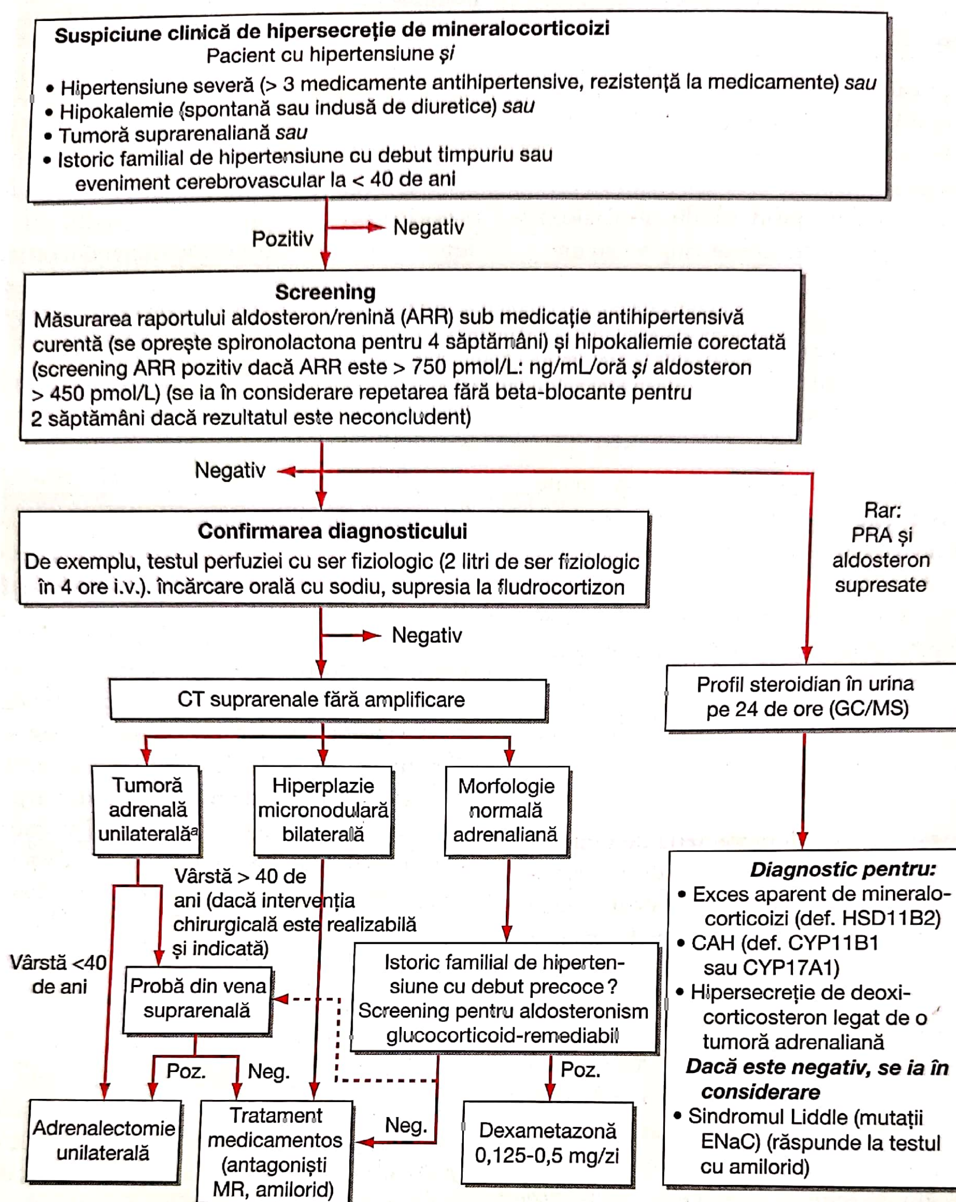


FIGURA 5-11
Managementul pacienților cu suspiciune de hipersecreție de mineralocorticoizi. [a] Se efectuează evaluarea tumorii (vezi Fig. 5-12). GC/MS, cromatografie gazoasă/spectrometrie de masă.

contraindicație pentru intervenție chirurgicală sau la care este confirmată pe baza CT sau AVS hiperplazia bilaterală, trebuie tratați medical (Fig. 5-11). Tratamentul medical, care poate fi luat în considerare și înainte de intervenția chirurgicală pentru a evita hipoaldosteronismul postchirurgical, constă în primul rând în administrarea de spironolactonă, care este un antagonist al receptorilor pentru mineralocorticoizi. Doza inițială este de 12,5-50 mg x 2/zi, scăzându-se apoi treptat până la maximum 400 mg/zi pentru a controla tensiunea arterială și a normaliza nivelul de potasiu. Efectele secundare sunt: menstruații neregulate, libidou scăzut și ginecomastie. De asemenea, se poate utiliza eplerenone, un antagonist MR mai selectiv. Doza inițială este de 25 mg x 2/zi, scăzându-se apoi treptat până la maximum 200 mg/zi. Un alt medicament util este amiloride (5-10 mg x 2/zi), un blocant al canalelor de sodiu.

La pacienții cu morfologie normală a suprarenalelor și istoric familial de hipertensiune severă cu debut precoce, trebuie luat în considerare diagnosticul de GRA, care poate fi evaluat prin teste genetice. Tratamentul GRA constă

TABELUL 5-4

EFECTELE MEDICAMENTELOR ANTIHIPERTENSIVE ASUPRA RAPORTULUI ALDOSTERON/RENINĂ (ARR)

MEDICAMENT	EFECT ASUPRA RENINEI	EFECT ASUPRA ALDOSTERO-NULUI	EFECT NET ASUPRA ARR
Beta-blocante	↓	↑	↑
α_1-blocante	→	→	→
α_2-blocante	→	→	→
Inhibitori ECA	↑	↓	↓
Blocante AT1R	↑	↓	↓
Antagoniști de calciu	→	→	→
Diuretice	(↑)	(↑)	→/(↓)

în administrarea de dexametazonă în doza cea mai scăzută posibil, pentru a controla tensiunea arterială. Unii pacienți necesită și tratament cu antagoniști MR.

Diagnosticul de exces de mineralocorticoizi nonaldosteronic se bazează pe demonstrarea supresiei reninei și a aldosteronului în prezența hipertensiunii hipokaliemice, pe baza profilului metaboliților steroidieni urinari în cromatografia gazoasă/spectrometria de masă (GC/MS). Creșterea raportului cortizol liber/cortizon liber este sugestivă pentru AME și se tratează cu dexametazonă. Profilul steroizilor prin GC/MS detectează, de asemenea, steroizii asociați cu deficiența de CYP11B1 și CYP17A1 sau un pattern de secreție neregulată de steroizi în carcinomul adrenal DOC-secretant (Fig. 5-11). Dacă profilul GC/MS este normal, trebuie luat în considerare sindromul Liddle, care este foarte sensibil la tratamentul cu amilorid, dar nu răspunde la antagoniști MR, defectul fiind cauzat de un ENaC constitutiv activ.

ABORDAREA PACIENTULUI **Tumoră suprarenală descoperită întâmplător**

EPIDEMIOLOGIE Tumorile suprarenale descoperite întâmplător, numite de obicei „incidentaloame" sunt frecvente, cu o prevalență de cel puțin 2% în populația generală, demonstrată prin CT și autopsii. Prevalența crește cu vârsta, cu 1% la vârsta de 40 de ani și 7% la 70 de ani.

ETIOLOGIE Majoritatea tumorilor solitare adrenale sunt neoplasme monoclonale. În unele sindroame genetice, de exemplu MEN-1 (*MEN1*), MEN-2 (*RET*), complexul Carney (*PRKAR1A*) sau sindromul McCune-Albright (*GNAS1*), sunt prezente mase adrenaliene. În puține adenoame adrenocorticale sporadice au fost identificate mutații somatice în MEN1, GNAS1 și PRKAR1A. Expresia aberantă a receptorilor membranari (receptorii peptidului inhibitor gastric, β-adrenergic, al hormonului luteinizant, al vasopresinei V1 și al interleukinei-1) a fost găsită în unele cazuri sporadice de hiperplazie macronodulară adrenocorticală.

Majoritatea nodulilor adrenalieni sunt adenoame adrenocorticale inactive endocrin. Cu toate acestea, cercetările au demonstrat că 25% dintre nodulii adrenalieni sunt activi hormonal, din cauza adenoamelor adrenocorticale cortizol- sau aldosteron-secretante și a feocromocitoamelor asociate cu catecolamine în exces (Tabelul 5-5). Carcinomul adrenocortical este rar, dar reprezintă cauza maselor adrenaliene la 5% dintre pacienți. Cu toate acestea, cea mai comună cauză de tumoră adrenaliană malignă este metastaza provenită dintr-o altă tumoră solidă (Tabelul 5-5).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ȘI TRATAMENT Pacienții care prezintă tumori adrenaliene > 1 cm necesită evaluare diagnostică. Se pun două întrebări cheie: (1) tumora secretă autonom hormoni care pot afecta starea de sănătate și (2) tumora este benignă sau malignă?

Secreția de hormoni la nivelul unei tumori adrenaliene are loc continuu, cu accentuarea treptată a manifestărilor clinice în paralel cu nivelul hormonilor. Excluderea

TABELUL 5-5

CLASIFICAREA TUMORILOR ADRENALIENE UNILATERALE

BENIGNE	PREVALENȚĂ APROXIMATIVĂ (%)
Adenom adrenocortical	
Inactiv endocrin	60–85
Secretant de cortizol	5–10
Secretant de aldosteron	2–5
Feocromocitom	5–10
Mielolipom adrenalian	<1
Ganglioneurom adrenalian	<0.1
Hemangiom adrenalian	<0.1
Chist adrenalian	<1
Hematom adrenalian/infarct hemoragic	<1
Nedeterminat	
Oncocitom adrenalian	<1
Maligne	
Carcinom corticosuprarenalian	2–5
Feocromocitom malign	<1
Neuroblastom adrenalian	<0.1
Limfom (inclusiv limfom primar adrenalian)	<1
Metastaze (cele mai frecvente: de la sân și plămâni)	15

Notă: tumorile/hipertrofia bilaterală adrenaliană poate fi cauzată de hiperplazia suprarenaliană congenitală, hiperplazia macronodulară bilaterală, hemoragia bilaterală (produsă de sindromul antifosfolipidic sau sindromul Waterhouse-Friderichsen asociat cu septicemie), granulom, amiloidoză sau boli infiltrative (de exemplu, tuberculoza).

excesului de catecolamine din cauza unui feocromocitom la nivelul medulosuprarenalei este o etapă obligatorie a procesului de diagnosticare (Fig. 5-12). Mai mult, trebuie exclusă secreția autonomă de cortizol și aldosteron care determină sindrom Cushing și, respectiv, hiperaldosteronism primar. Incidentaloamele adrenaliene se asociază cu niveluri scăzute ale secreției de cortizol autonom, iar pacienții pot să nu prezinte simptome ale sindromului Cushing. Cu toate acestea, ei pot prezenta una sau două dintre componentele sindromului metabolic (de exemplu, obezitate, diabet zaharat de tip 2 sau hipertensiune arterială). Încă există controverse în ceea ce privește tratamentul optim al acestor pacienți cu sindrom Cushing subclinic sau ușor. Hipersecreția de precursori ai androgenilor adrenalieni, DHEA și sulfatul său, este rară, dar apare mai frecvent în contextul unui carcinom adrenalian, cum sunt crescute nivelurile de precursori steroidieni (17-hidroxiprogesteron).

Pentru diferențierea unei tumori benigne de una malignă, testele imagistice sunt relativ sensibile, deși specificitatea este sub nivelul optim. CT este procedura de elecție în examinarea imagistică a glandelor suprarenale (Fig. 5-12). Riscul de carcinom adrenocortical, feocromocitom și mielolipom adrenalian crește paralel cu diametrul tumorii. Totuși, doar dimensiunile au valoare predictivă scăzută, cu o sensibilitate de 80% și specificitate de 60% pentru diferențierea maselor benigne de cele maligne, când se folosesc secțiuni de 4 cm. Metastazele au fost identificate cu frecvență similară în tumorile adrenaliene de toate dimensiunile. Densitatea tumorală la CT neamplificat are valoare diagnostică suplimentară, adenoamele adrenocorticale având un conținut crescut de lipide și, de aceea, valori de atenuare scăzute (adică densitate spontană < 10 HU). Spre deosebire de acestea, carcinoamele adrenocorticale, dar și feocromocitoamele au de obicei valori de atenuare înalte (adică densitate spontană > 20 HU la scanările cu precontrast). În general, leziunile benigne sunt rotunde și cu structură omogenă, în timp ce tumorile maligne au aspect lobulat și structură neomogenă. Feocromocitoamele și adrenomiolipoamele pot prezenta același aspect ca tumorile maligne. CT poate furniza informații suplimentare prin evaluarea eliminării substanței de contrast după 15 minute, care este > 50% în cazul leziunilor benigne, dar < 40% în leziunile maligne, care de obicei au o vascularizație mai extinsă. RMN-ul permite, de asemenea, vizualizarea glandelor suprarenale, dar cu rezoluție mai mică decât CT. Cu toate acestea, deoarece nu implică expunerea la radiații ionizante, este preferată la copii, adulți tineri și gravide.

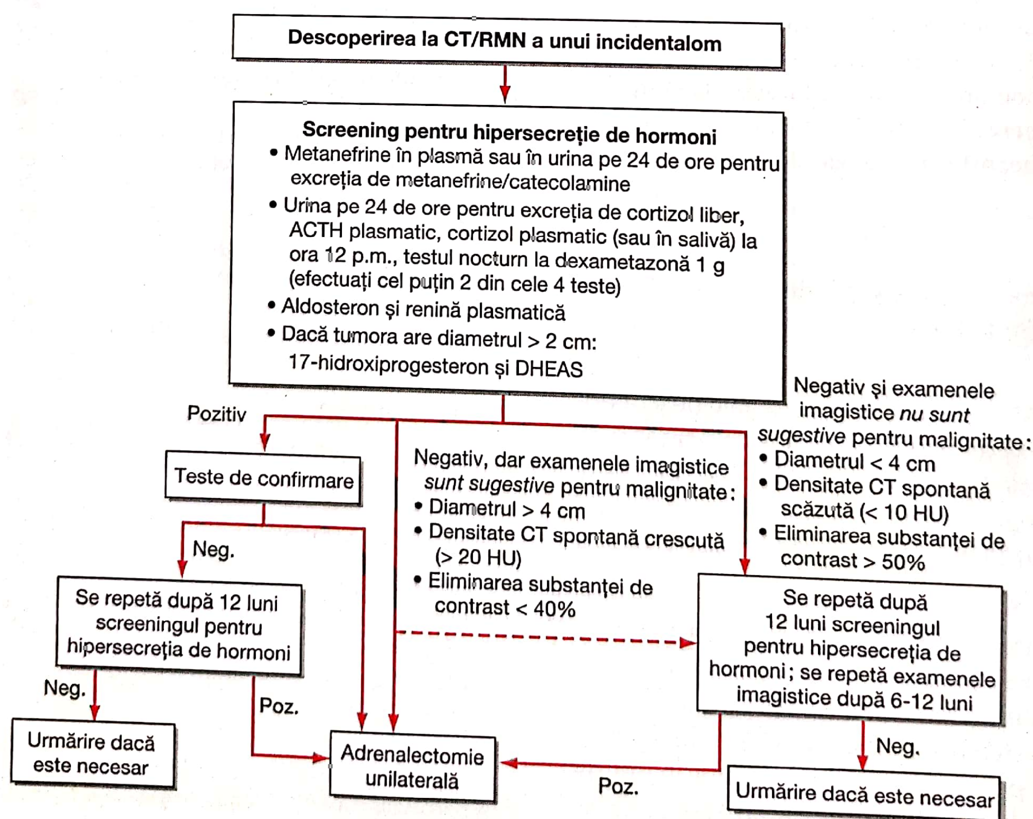


FIGURA 5-12
Managementul unui pacient cu tumoră adrenaliană descoperită întâmplător.

RMN cu deplasare chimică are un rol important în caracterizarea incidentaloamelor, tumorile maligne rareori arătând pierderea semnalului la RMN în fază opusă.

Nu se recomandă aproape niciodată puncția cu ac subțire sau biopsia ghidată CT a unei tumori suprarenale. Puncția unui feocromocitom poate declanșa o criză hipertensivă extrem de gravă, iar în cazul unui carcinom adrenocortical, sparge capsula tumorii. Această procedură trebuie luată în considerare doar la un pacient cu istoric de malignitate nonadrenaliană și cu o tumoră suprarenală nou detectată; trebuie efectuată doar după excluderea unui feocromocitom și dacă rezultatul va influența conduita terapeutică. Este important să se știe că la 25% dintre pacienții cu istoric de malignitate nonadrenaliană, o tumoră suprarenală nou detectată nu este metastază.

Tumorile adrenaliene asociate cu hipersecreție hormonală confirmată sau cu suspiciune de malignitate se tratează chirurgical de obicei (Fig. 5-12) sau, dacă adrenalectomia nu se poate realiza sau este refuzată de pacient, tratamentul este medicamentos. Excluderea preoperatorie a excesului de glucocorticoizi este în mod particular importantă pentru predicția supresiei postoperatorii a glandei suprarenale contralaterale, care necesită substituție cu glucocorticoizi înainte de intervenția chirurgicală. Dacă decizia inițială este de ținere sub observație, testările imagistice și biochimice trebuie repetate la un an după prima evaluare. Cu toate acestea, se pot efectua mai devreme la pacienții cu caracteristici imagistice și hormonale la limită. Nu există un acord cu privire la necesitatea urmăririi pe termen lung mai mult de 12 luni și la pacienții cu teste de laborator normale și fără modificarea dimensiunilor tumorii în timpul perioadei de observație.

CARCINOMUL CORTICOSUPRARENALIAN

Carcinomul corticosuprarenalian (CCS) este o tumoră malignă rară, cu o incidență anuală de 1-2 la un milion de persoane. În general, CCS este considerat o tumoră cu grad înalt de malignitate; totuși, are o variabilitate interindividuală extinsă în ce privește caracteristicile biologice și comportamentul clinic. La 25% dintre CCS aparent sporadice s-au descoperit mutații somatice în gena supresoare tumorală *TP53*. Mutațiile liniei germinative *TP53* reprezintă cauza sindromului Li-Fraumeni asociat cu cancere multiple ale organelor solide, inclusiv CCS, și s-au găsit la 25% dintre cazurile pediatrice de CCS; mutația R337H în *TP53* a fost descoperită în aproape toate cazurile de CCS la copiii din Brazilia. Alte modificări genetice identificate în CCS sunt: alterări ale căii Wnt/β-catenină și ale factorului 2 de creștere insulin-like (IGF2); hiperexpresia IGF2 a fost găsită la 90% dintre cazurile de CCS.

Pacienții cu tumori suprarenale de dimensiuni mari, care sunt suspicionate de malignitate, trebuie tratați de o echipă multidisciplinară, compusă din: medic endocrinolog, oncolog, chirurg, radiolog și anatomopatolog. Nu se recomandă efectuarea puncției cu ac subțire în cazurile de suspiciune de CCS: în primul rând, examenul citologic și, de asemenea, histopatologic al centrului fragmentului biopsiat nu pot diferenția o tumoră suprarenaliană benignă de o tumoră primară malignă; în al doilea rând, puncția cu ac subțire sparge capsula tumorii, putând chiar determina metastaze pe ac. Chiar dacă întregul specimen tumoral este disponibil, diferențierea histopatologică între leziunea benignă și cea malignă este o provocare diagnostică. Clasificarea histopatologică cea mai comună este scorul Weiss, care ia în considerare gradul nuclear înalt, rata de mitoză (> 5/HPF), mitozele atipice, celule clare < 25%, arhitectura difuză și prezența necrozei, a invaziei venoase, a structurilor sinusoidale și a capsulei. Prezența a trei sau a mai multor elemente sugerează CCS.

Deși 60-70% dintre CCS sunt secretante de hormoni, acest lucru nu este evident clinic la majoritatea pacienților din cauza producerii relativ ineficiente de steroizi de către celulele maligne din suprarenală. Hipersecreția de precursori de androgeni suprarenalieni și glucocorticoizi este mai frecventă. Producția excesivă mixtă a câtorva clase de corticosteroizi de către o tumoră suprarenaliană este un indicator de malignitate.

Stadializarea tumorii în momentul diagnosticării (Tabel 5-6) are implicații prognostice importante și necesită scanarea

TABELUL 5-6

SISTEMUL DE CLASIFICARE PENTRU STADIALIZAREA CARCINOMULUI SUPRARENALIAN

STADIUL	STADIUL ENSAT	DEFINIȚII TNM
I	T1, N0, M0	T1, tumoră ≤ 5 cm N0, niciun ganglion limfatic prins M0, fără metastaze la distanță
II	T2, N0, M0	T2, tumoră > 5 cm N0, niciun ganglion limfatic prins M0, fără metastaze la distanță
III	T1–T2, N1, M0 T3–T4, N0–N1, M0	N1, ganglion(i) limfatic(i) pozitiv(i) M0, fără metastaze la distanță T3, tumoră infiltrată în țesuturile din jur T4, tumoră invadată în organele din jur sau trombuși tumorali venoși în vena cavă sau în vena renală
IV	T1–T4, N0–N1, M1	M1, metastaze la distanță prezente

Abrevieri: ENSAT, European Network for the Study of Adrenal Tumors.

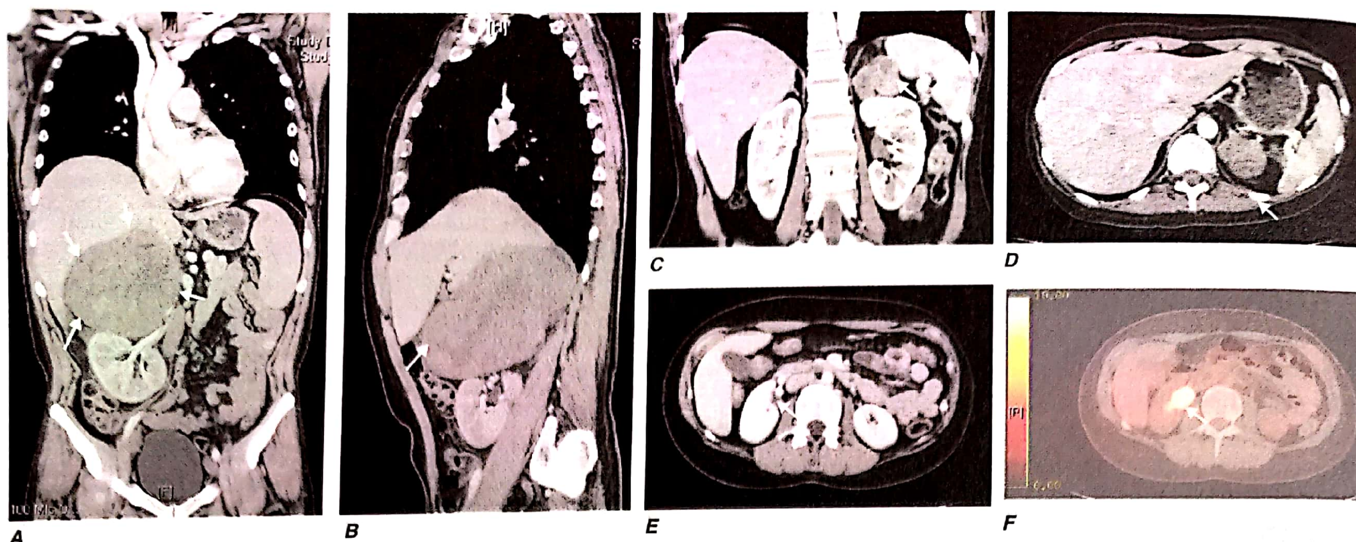


FIGURA 5-13
Examene imagistice pentru carcinomul suprarenalian. RMN cu (*A*) vedere frontală și (*B*) laterală a unui carcinom suprarenalian drept detectat întâmplător. CT cu (*C*) vedere coronală și (*D*) transversă a unui carcinom suprarenalian drept. Se observă marginile neregulate și structura neomogenă. CT (*E*) și PET-CT (*F*), vizualizând metastaze peritoneale ale unui carcinom suprarenalian în imediata vecinătate a rinichiului drept (săgeata).

toracelui și a abdomenului pentru detectarea invaziei locale a organelor, a limfadenopatiei și a metastazelor. Administrarea i.v. de substanță de contrast este necesară pentru o sensibilitate maximă a metastazelor hepatice. Originea adrenală poate fi dificil de determinat prin CT axial standard dacă tumora este mare și invazivă, dar reconstrucția CT sau RMN furnizează mai multe informații (**Fig. 5-13**) utilizând planuri multiple și secvențe diferite. Invazia vasculară și a organelor adiacente este diagnostică pentru malignitate. Tomografia cu emisie de pozitron 18-fluoro-2-deoxi-d-glucoză (18-FDG PET) este foarte sensibilă în detectarea tumorilor maligne și poate fi utilizată pentru identificarea metastazelor de mici dimensiuni și a recidivelor locale care nu au fost observate la CT (Fig. 5-13). Totuși, FDG PET nu este specifică și de aceea nu poate fi utilizată pentru diferențierea tumorilor benigne adrenaliene de cele maligne. CCS metastazează cel mai frecvent în ficat și plămâni.

CCS are prognostic nefavorabil și vindecarea se poate realiza doar prin excizie chirurgicală completă. Lezarea capsulei în timpul intervenției chirurgicale, metastazele la momentul diagnosticării și tratamentul inițial efectuat într-un centru nespecializat sunt factori majori determinanți ai un prognostic nefavorabil. Dacă tumora primară invadează organele din jur se consideră că excizia în bloc a rinichiului și a splinei reduce riscul de recidivă. De asemenea, intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare la un pacient cu metastaze care prezintă hipersecreție hormonală severă legată de tumoră. Indicația chirurgicală trebuie foarte atent evaluată în ceea ce privește riscul chirurgical, inclusiv complicațiile tromboembolice, și întârzierea introducerii altor opțiuni terapeutice. Pacienții cu CCS confirmat și excizie chirurgicală reușită a tumorii primare trebuie să primească tratament adjuvant cu mitotan (o,p'DDD), în special pacienții cu risc crescut de recidivă (diametrul tumorii > 8 cm, semne histopatologice de invazie vasculară, capsulă invadată sau lezată și indice de proliferare Ki67 ≥ 10%. Doza inițială de mitotan este de obicei 500 mg x 4/zi, apoi se crește cu 1 000 mg/zi la fiecare 1-2 săptămâni dacă pacientul tolerează. Doza maximă tolerată este de obicei 8-10 g/m^2/zi. Tratamentul cu mitotan trebuie continuat cel puțin 2 ani, dacă pacientul suportă efectele secundare. Monitorizarea regulată a nivelului plasmatic de mitotan este esențială (nivel terapeutic 14-20 mg/L; complicațiile neurotoxice sunt mai frecvente la un nivel > 20 mg/L), așa cum este substituția concomitentă cu hidrocortizon, care trebuie administrat la doze mai mari decât cele utilizate în insuficiența corticosuprarenaliană (de exemplu, 20 mg x 3/zi), deoarece mitotanul crește inactivarea glucocorticoizilor din cauza inducției activității hepatice a CYP3A4. De asemenea, crește nivelul globulinei care leagă cortizolul circulant, scăzând astfel fracția de cortizol liber disponibilă. Metastazele unice pot fi tratate chirurgical sau cu ablație prin radiofrecvență. Dacă tumora recidivează sau evoluează în cursul tratamentului cu mitotan, trebuie luată în considerare chimioterapia (de exemplu, cisplatin, etopozid, doxorubicină plus continuarea administrării de mitotan, așa-numitul regim Berrutti); metastazele osoase dureroase răspund la iradiere. Supraviețuirea generală în CCS rămâne încă redusă, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 30-40%.

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALIANĂ

Epidemiologie

Prevalența insuficienței corticosuprarenaliene permanente, bine documentate, este de 5 cazuri la 10 000 de persoane în populația generală. Originea hipotalamo-hipofizară a bolii este mai frecventă, cu o prevalență de 3 cazuri

la 10 000 de persoane, în timp ce insuficiența corticosuprarenaliană primară are o prevalență de 2/10 000 de persoane. Aproximativ jumătate dintre cazurile acestei ultime categorii sunt dobândite, majoritatea fiind de cauză autoimună; cealaltă jumătate are cauze genetice, mai frecvent blocaje enzimatice distincte în steroidogeneza adrenaliană afectând sinteza de glucocorticoizi (hiperplazia suprarenaliană congenitală).

Insuficiența corticosuprarenaliană cauzată de supresia axei HPA ca o consecință a tratamentului cu glucocorticoizi exogeni este mult mai frecventă, apărând în 0,5-2% din populația țărilor dezvoltate.

Etiologie

Insuficiența corticosuprarenaliană primară este cauzată cel mai frecvent de adrenalita autoimună. Adrenalita autoimună izolată este cauza a 30-40% dintre cazuri, în timp ce 60-70% dintre cazuri dezvoltă insuficiență corticosuprarenaliană ca parte a sindroamelor poliglandulare

TABELUL 5-7

CAUZELE INSUFICIENȚEI CORTICOSUPRARENALIENE PRIMARE

DIAGNOSTIC	GENĂ	CARACTERISTICI ASOCIATE
Sindromul poliglandular autoimun 1 (APS1)	*AIRE*	Hipoparatiroidism, candidoză muco-cutanată cronică, alte boli autoimune, rareori limfom
Sindromul poliglandular autoimun 2 (APS2)	Asociere cu HLA-DR3, CTLA-4	Hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență ovariană prematură, vitiligo, diabet zaharat tip 1, anemie pernicioasă
Adrenalita autoimună izolată	Asociere cu HLA-DR3, CTLA-4	
Hiperplazia suprarenaliană congenitală (CAH)	*CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, POR*	Vezi Tabelul 5-10 (vezi, de asemenea, Cap. 7)
Hiperplazia suprarenaliană lipoidică congenitală (CLAH)	*StAR, CYP11A1*	46,XY DSD, insuficiență gonadală (vezi, de asemenea, Cap. 7)
Hipoplazia adrenaliană congenitală (AHC)	*NR0B1* (DAX-1), *NR5A1* (SF-1)	46,XY DSD, insuficiență gonadală (vezi, de asemenea, Cap. 7)
Adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatia (AMN)	*X-ALD*	Demielinizarea sistemului nervos central (ALD) sau a măduvei spinării și a nervilor periferici (AMN)
Deficiența familială de glucocorticoizi		Sindromul insensibilității la ACTH din cauza mutațiilor receptorului ACTH, MC2R, și a proteinei lui accesorii MRAP pentru statură înaltă
-FGD1	*MC2R*	
-FGD2	*MRAP*	
-FGD3	?	
Sindromul triplul A	*AAAS*	Alacrima, acalazia, afectare neurologică
Sindromul Smith-Lemli-Opitz	*SLOS*	Afecțiuni ale sintezei colesterolului asociate cu retard mintal, malformații craniofaciale, insuficiența creșterii
Sindromul Kearns-Sayre	Deleții ADN mitocondrial	Oftalmoplegie externă progresivă, degenerare pigmentară retiniană, defecte de conducere cardiacă, insuficiență gonadală, hipoparatiroidism, diabet zaharat tip 1
Sindromul IMAGe	?	Retardul creșterii intrauterine, displazie metafizară, malformații genitale
Infecții ale corticosuprarenalei		Tuberculoză, infecția cu HIV, CMV, criptococoză, histoplasmoză, coccidioidomicoză
Infiltrație adrenaliană		Metastaze, limfoame, sarcoidoză, amiloidoză, hemocromatoză
Hemoragie adrenaliană		Sepsis meningococic (sindrom Waterhouse-Friderichsen), sindrom antifosfolipidic primar
Indusă medicamentos		Mitotan, aminoglutetimidă, arbiraterone, trilostane, etomidat, ketoconazol, suramin, RU486
Adrenalectomie bilaterală		De exemplu, în tratamentul sindromului Cushing sau după adrenalectomie bilaterală

Abrevieri: CMV, citomegalovirus; DSD, dezvoltare sexuală dezordonată.

autoimune (APS) (Cap. 23) (**Tabel 5-7**). APS1, numit și APECED (poliendocrinopatie autoimună-candidoză-distrofie ectodermală), este cauza subiacentă la 10% dintre pacienții afectați de APS. APS1 se transmite autozomal recesiv, fiind cauzată de mutații ale genei reglatoare autoimune *AIRE*. Afecțiunile autoimune asociate se suprapun peste cele întâlnite în ASP2, dar pot include și alopecia, hipoparatiroidismul primar și, în cazuri rare, limfoame. Pacienții cu APS1 dezvoltă invariabil candidoză muco-cutanată cronică, de obicei manifestă în copilărie, precedând cu ani sau zeci de ani insuficiența corticosuprarenaliană. APS2, care este mult mai frecvent, are ereditate poligenică, cu asocieri confirmate cu regiunea genei *HLA-DR3* în complexul major de histocompatibilitate și regiuni distincte ale genelor implicate în reglarea imunitară (*CTLA-4*, *PTPN22*, *CLEC16A*). Mult mai frecvent, boala autoimună concomitentă include: boala tiroidiană autoimună, vitiligo și insuficiență ovariană primitivă. Mai rar, sunt implicate: diabetul zaharat tip 1 și anemia pernicioasă cauzată de deficiența de vitamină B_{12}.

Adrenoleucodistrofia X-linkată are o incidență de 1/20000 de bărbați și este cauzată de mutații în gena *X-ALD*, care codează proteina de transport din membrana peroxizomală, ABCD1, determinând acumularea de acizi grași cu lanț foarte lung (> 24 de atomi de carbon). Aproximativ 50% dintre cazuri se manifestă în copilăria mică cu afectarea rapid progresivă a substanței albe (ALD cerebral); 35% dintre cazuri apar în adolescență sau la adultul tânăr, cu manifestări neurologice care indică afectarea sistemului mielinic și a celui nervos periferic (adrenomieloneuropatie, AMN). În restul de 15% dintre cazuri, insuficiența corticosuprarenaliană este singura manifestare a bolii. Este de reținut că mutațiile distincte se manifestă cu penetranță variabilă în familiile afectate.

Cauzele rare de insuficiență corticosuprarenaliană implică distrugerea glandelor suprarenale prin infecție, hemoragie sau infiltrații (Tabelul 5-7); adrenalita tuberculoasă este cea mai frecventă cauză în țările în curs de dezvoltare. Metastazele adrenaliene cauzează rareori insuficiență corticosuprarenaliană, aceasta apărând doar în cazul metastazelor bilaterale voluminoase.

Cauzele moștenite de insuficiență corticosuprarenaliană, altele decât hiperplazia suprarenaliană congenitală, sunt rare, cauzând mai puțin de 1% dintre cazuri. Cu toate acestea, elucidarea lor oferă o perspectivă importantă a dezvoltării și a fiziologiei glandei suprarenale. Mutațiile care determină insuficiență corticosuprarenaliană primară (tabel 5-7) includ factorii reglatori ai dezvoltării adrenaliene și ai

TABELUL 5-8

CAUZELE INSUFICIENȚEI CORTICOSUPRARENALIENE SECUNDARE

DIAGNOSTIC	GENĂ	CARACTERISTICI ASOCIATE
Tumori hipofizare (adenoame secretante sau nesecretante, foarte rar – carcinoame)		În funcție de dimensiunile și localizarea tumorii: afectarea câmpului vizual (hemianopsie bilaterală), hiperprolactinemie, hipotiroidism secundar, hipogonadism, deficiența hormonului de creștere
Alte tumori care afectează regiunea hipotalamo-hipofizară		Craniofaringiom, meningiom, ependimom, metastaze
Iradiere hipofizară		Radioterapie pentru tumori hipofizare, tumori cerebrale sau iradiere craniospinală în leucemie
Hipofizită autoimună		Adeseori asociată cu sarcina; se poate asocia cu panhipopituitarism, deficiența izolată de ACTH, boală tiroidiană autoimună, și mult mai rar cu vitiligo, diabet zaharat tip 1, insuficiență ovariană prematură, anemie pernicioasă
Infarct/hemoragie hipofizară		Infarct hemoragic al unui adenom hipofizar mare sau infarct hipofizar după o hemoragie traumatică majoră (de exemplu, intervenție chirurgicală sau sarcină: sindromul Sheehan)
Infiltrație hipofizară		Tuberculoză, actinomicoză, sarcoidoză, histiocitoza X, granulomatoză cu poliangeită (Wegener), metastaze
Indusă de medicamente		Exces cronic de glucocorticoizi (endogeni sau exogeni)
Deficiența izolată congenitală de ACTH	*TBX19* (Tpit)	
Deficiența combinată de hormoni hipofizari (CPHD)	*PROP-1*	Dezvoltare progresivă a CPHD în următoarea ordine: GH, PRL, TSH, LH/FSH, ACTH
	HESX1	CPHD și displazia septo-optică
	LHX3	CPHD și rotația limitată a gâtului, surditate neurosenzorială
	LHX4	CPHD și anomalii cerebelare
	SOX3	CPHD și retard mintal variabil
Deficiența de proopiomelanocortină (POMC)	*POMC*	Obezitate cu debut timpuriu, păr de culoare roșie

Abrevieri: ACTH, hormon adrenocorticotropic; GH, hormon de creștere; LH/FSH, hormon luteinizant/hormon de stimulare foliculară; PRL, prolactină; TSH, hormon de stimulare tiroidiană.



steroidogenezei (DAX-1, SF-1), ai sintezei colesterolului, de import și clivaj (DHCR7, StAR, CYP11A1) și elemente ale căii de răspuns adrenaliene ACTH (MC2R, MRAP) (Fig. 5-5).

Insuficiența corticosuprarenaliană secundară este consecința disfuncției componentei hipotalamo-hipofizare a axei HPA (**Tabel 5-8**). Excluzând supresia iatrogenică, majoritatea cazurilor sunt produse de tumori hipotalamice sau hipofizare, sau de tratamentul acestora, chirurgical sau radioterapeutic (Cap. 2). Cauzele rare includ: infarctul hipofizar, fie ca o consecință a unui adenom pituitar infarctizat sau a reducerii tranzitorii a irigării sangvine a hipofizei în timpul intervenției chirurgicale sau după o hemoragie rapidă asociată cu nașterea (sindromul Sheenan). Deficiența izolată de ACTH este rareori cauzată de o boală autoimună sau de infiltrația pituitară (Tabelul 5-8). Mutațiile precursorului POMC al ACTH-ului sau ale factorilor reglatori ai dezvoltării hipofizare reprezintă cauzele genetice ale deficienței de ACTH (Tabel 5-8).

TABELUL 5-9

SEMNELE ȘI SIMPTOMELE INSUFICIENȚEI CORTICOSUPRARENALIENE

Semne și simptome cauzate de deficiența de glucocorticoizi
Oboseală, lipsă de energie
Mialgii, dureri articulare
Febră
Anemie, limfocitoză, eozinofilie
TSH ușor crescut (din cauza pierderii inhibiției prin feedback a eliberării de TSH)
Hipoglicemie (mai frecventă la copii)
Hipotensiune arterială, hipotensiune posturală
Hiponatremie (din cauza pierderii inhibiției prin feedback a eliberării de AVP)
Semne și simptome cauzate de deficiența (primară) de mineralocorticoizi
Dureri abdominale, greață, vărsături
Amețeli, hipotensiune posturală
Poftă de sare
Hipotensiune arterială
Creatinină serică crescută (din cauza depleției de volum)
Hiponatremie
Hiperkaliemie
Semne și simptome cauzate de deficiența de androgeni adrenali
Lipsă de energie
Piele uscată și pruriginoasă (la femei)
Pierderea libidoului (la femei)
Pierderea părului axilar și pubian (la femei)
Alte semne și simptome
Hiperpigmentare (doar primară) [din cauza excesului de peptide derivate din proopiomelanocortină (POMC)]
Piele palidă de culoarea alabastrului (doar secundară) (din cauza excesului de peptide derivate din POMC)

Manifestări clinice

În principiu, manifestările clinice ale insuficienței corticosuprarenaliene primare (boala Addison) se caracterizează prin hiposecreție de gluco- și mineralocorticoizi (**Tabelul 5-9**). În insuficiența corticosuprarenaliană secundară este prezentă doar deficiența de glucocorticoizi, glanda fiind intactă și încă supusă reglării sistemului RAA. Secreția adrenaliană de androgeni este afectată în ambele tipuri de insuficiență corticosuprarenaliană, primară și secundară (Tabelul 5-9). Boala hipotalamo-hipofizară poate determina manifestări clinice adiționale din cauza implicării altor axe endocrine (tiroidă, gonade, hormon de creștere, prolactină) sau tulburări vizuale cu hemianopsie bitemporală cauzată de compresia chiasmei optice. Este important de recunoscut că insuficiența corticosuprarenaliană iatrogenică cauzată de supresia glucocorticoidă exogenă a axei HPA poate determina toate simptomele asociate cu deficiența de glucocorticoizi (Tabel 5-9), dacă administrarea de glucocorticoizi exogeni este oprită brusc. Cu toate acestea, pacienții vor avea un aspect cushingoid ca rezultat al supraexpunerii anterioare la glucocorticoizi.

Insuficiența corticosuprarenaliană cronică se manifestă prin semne și simptome nespecifice (oboseală și lipsă de energie), care determină întârzierea diagnosticului sau chiar erori de diagnostic (de exemplu, depresie sau anorexie). Un semn distinct de insuficiență corticosuprarenaliană primară este hiperpigmentarea, cauzată de hiperstimularea ACTH a melanocitelor. Hiperpigmentarea este mai pronunțată în ariile tegumentare expuse la frecare intensă și este intensificată de lumina solară (**Fig. 5-14**). Invers, în insuficiența corticosuprarenaliană secundară, pielea este palidă, cu nuanță de alabastru din cauza lipsei secreției de ACTH.

Hiponatremia este o caracteristică biochimică a insuficienței corticosuprarenaliene primare, găsindu-se la 80% dintre pacienți la momentul prezentării la medic. Hiperkaliemia este prezentă la 40% dintre pacienți în momentul diagnosticării. Hiponatremia este produsă în principal de deficiența de mineralocorticoizi, dar poate să apară și în insuficiența corticosuprarenaliană secundară, ca rezultat al inhibiției scăzute a ADH de către cortizol, determinând apariția sindromului ușor de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH). De asemenea, deficiența de glucocorticoizi duce la creșterea lentă a concentrației de TSH, care se normalizează în câteva zile sau săptămâni după inițierea înlocuirii glucocorticoizilor.

Insuficiența corticosuprarenaliană acută apare de obicei după o perioadă prelungită de acuze nespecifice și este mai frecvent observată la pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană primară, din cauza hiposecreției de gluco- și mineralocorticoizi. Hipotensiunea posturală poate evolua către șoc hipovolemic. Insuficiența corticosuprarenaliană poate mima abdomenul acut cu sensibilitatea peretelui abdominal, greață, vărsături și febră. În unele cazuri, prezentarea inițială poate sugera o afecțiune neurologică, cu scăderea stării de alertă care poate progresa către stupoare și comă. Criza adrenală poate fi declanșată de o boală intercurentă, o intervenție chirurgicală sau un alt factor de stres,

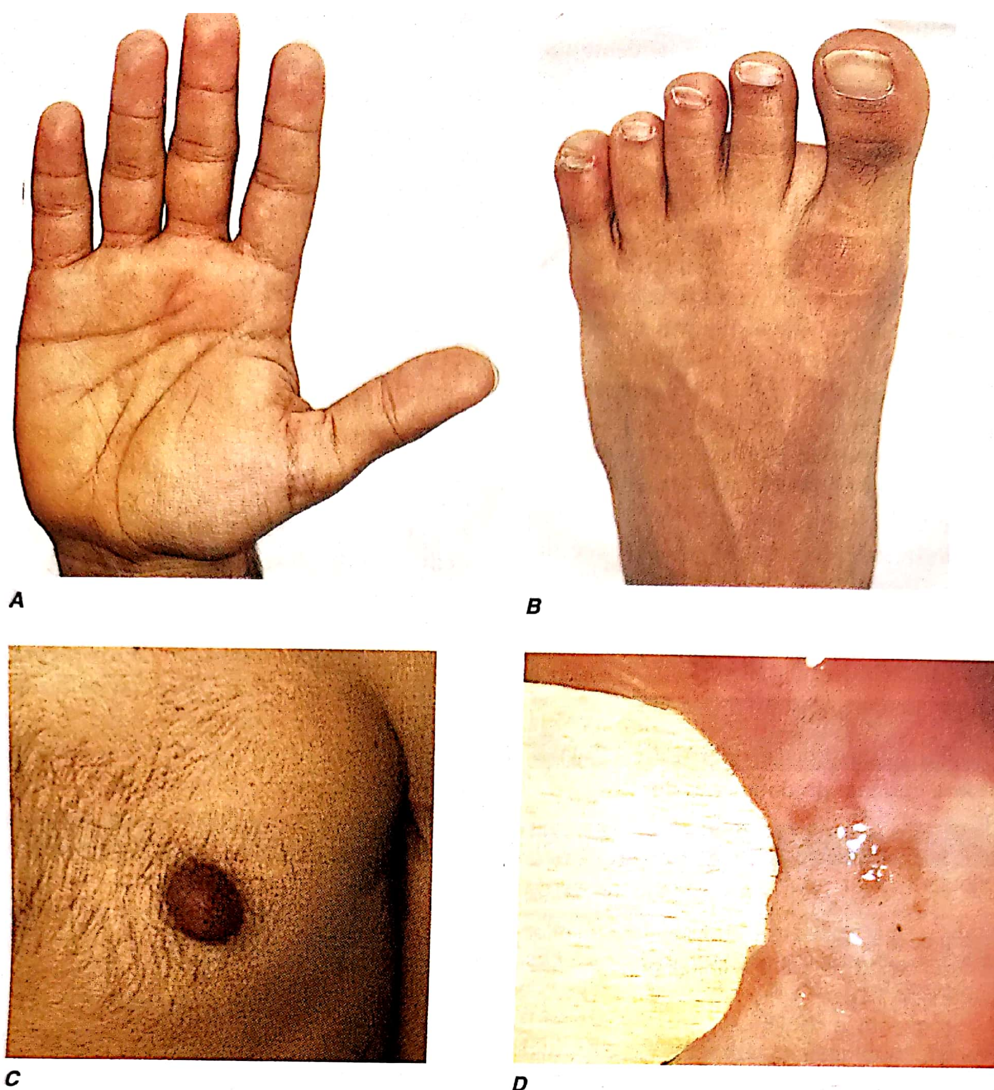


FIGURA 5-14
Caracteristici clinice în boala Addison. Observați hiperpigmentarea în zonele supuse frecării accentuate: (*A*) pliurile palmare, (*B*) fața dorsală a piciorului, (*C*) zona mamelonară și axilară, și (*D*) hiperpigmentare neuniformă a mucoasei bucale.

ori prin creșterea inactivării glucocorticoizilor (de exemplu, hipertiroidie).

Diagnostic

Diagnosticul de insuficiență corticosuprarenaliană se stabilește pe baza testului scurt cu cosynotropin, o metodă fiabilă, cu valoare predictivă diagnostică excelentă (**Fig. 5-15**).

Limita pentru insuficiență este definită de obicei printr-un nivel al cortizolului < 500-550 nmol/L (18-20 μg/dL) la 30-60 de minute de la stimularea ACTH; limita exactă depinde de testele disponibile. In timpul fazei inițiale a perturbării HPA (de exemplu, în decurs de 4 săptămâni de insuficiență hipofizară), pacienții pot răspunde încă la stimularea cu ACTH exogen. În acest caz, testul de toleranță la insulină este o alternativă, dar este mai invaziv și trebuie efectuat sub supravegherea unui specialist (vezi mai sus). Inducerea hipoglicemiei este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat, boli cardiovasculare sau istoric de convulsii. Măsurătorile aleatorii ale cortizolului seric au o valoare diagnostică limitată, ca și nivelurile bazale ale cortizolului, care pot fi întâmplător scăzute din cauza ritmului fiziologic diurn al secreției de cortizol (Fig. 5-3). În mod similar, mulți pacienți cu insuficiență corticosuprarenaliană secundară au niveluri bazale ale cortizolului relativ normale, dar nu au un răspuns cortizolic adecvat la ACTH, care poate fi descoperită numai la testul de stimulare. Rețineți că testele pentru stabilirea diagnosticului de insuficiență corticosuprarenaliană nu trebuie niciodată să întârzie aplicarea tratamentului. Astfel, la un pacient cu suspiciune de criză adrenaliană, se stabilesc nivelurile bazale ale cortizolului, se aplică tratament de substituție și se amână testele formale de stimulare pentru mai târziu.

ALGORITM PENTRU MANAGEMENTUL UNUI PACIENT CU SUSPICIUNE DE INSUFICIENȚĂ CORTICOSUPRARENALIANĂ

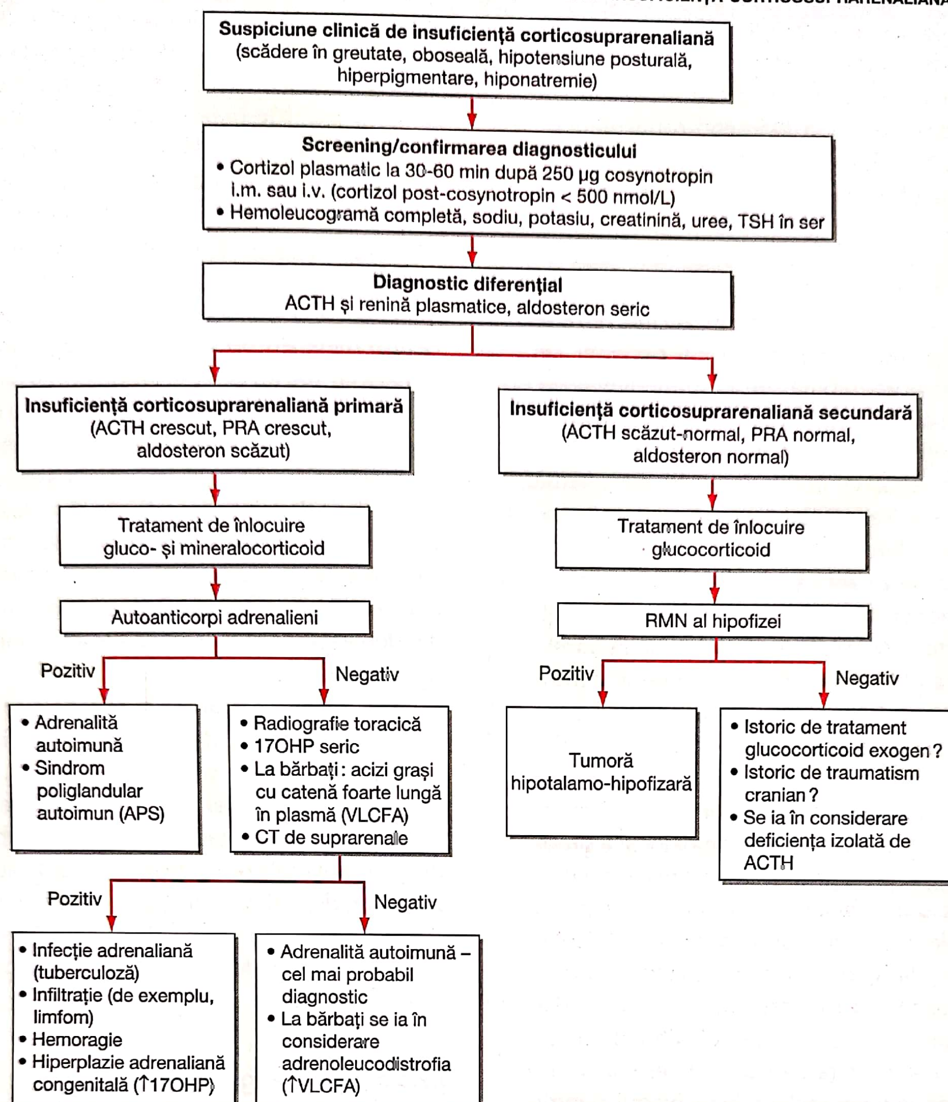


FIGURA 5-15
Managementul unui pacient cu suspiciune de insuficiență corticosuprarenaliană. PRA, activitatea reninei plasmatice.

Odată confirmat diagnosticul de insuficiență corticosuprarenaliană, următorul pas este măsurarea ACTH-ului plasmatic, cu niveluri crescute sau inadecvat de scăzute, definind originea primară sau, respectiv, secundară a bolii (Fig. 5-15). În insuficiența corticosuprarenaliană primară, renina plasmatică crescută va confirma prezența deficienței de mineralocorticoizi. La prezentare, pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană primară ar trebui testați pentru prezența autoanticorpilor steroidieni, ca markeri pentru adrenalita autoimună. Dacă rezultatul este negativ, se recomandă investigații imagistice (CT) pentru identificarea unei posibile hemoragii, infiltrații sau tumori. La bărbați cu autoanticorpi plasmatici negativi, trebuie titrați acizii grași cu catenă foarte lungă, pentru a exclude X-ALD. La pacienții cu ACTH anormal de scăzut, în prezența unei deficiențe confirmate de cortizol, se efectuează un RMN hipotalamo-hipofizar. Manifestările sugestive pentru un infarct hipofizar anterior (de exemplu, cefalee severă cu debut brusc) sau istoric de traumatism cranian trebuie analizate cu mare atenție, în special la pacienții care nu au leziuni evidente pe RMN.

TRATAMENT Insuficiența corticosuprarenaliană acută

Insuficiența corticosuprarenaliană acută impune inițierea imediată a rehidratării, de obicei cu soluție salină, inițial 1 L/oră cu monitorizare cardiacă continuă. Substituția cu glucocorticoizi trebuie începută cu injectarea în bolus a 100 mg de hidrocortizon, urmată de

administrarea de 100-200 mg de hidrocortizon în 24 de ore, fie în perfuzie continuă, fie prin câteva injecții i.v. sau i.m. Substituția cu mineralocorticoizi poate fi inițiată când doza zilnică de hidrocortizon a fost redusă sub 50 mg, deoarece la doze mai mari, hidrocortizonul oferă stimulare suficientă receptorilor pentru mineralocorticoizi.

Substituția cu glucocorticoizi pentru tratamentul insuficiențe corticosuprarenaliene cronice trebuie administrată în doze care înlocuiesc producția fiziologică zilnică de cortizol, de obicei 15-25 mg de hidrocortizon per os, divizate în două sau trei doze. În sarcină, doza se crește cu 50% în ultimul trimestru. La toți pacienții, cel puțin jumătate din doză trebuie administrată dimineața. Preparatele cu glucocorticoizi disponibile astăzi nu reușesc să mimeze ritmul fiziologic al secreției cortizolice (Fig. 5-3). Glucocorticoizii cu durată lungă de acțiune (de exemplu, prednisolon sau dexametazonă) nu sunt recomandate, deoarece determină creșterea expunerii glucocorticoizilor din cauza activării extinse a receptorilor pentru glucocorticoizi în momentul secreției fiziologice scăzute de cortizol. Nu sunt încă bine stabilite dozele echivalente, dar ca ghid, echipotența presupune pentru 1 mg de hidrocortizon, 1,6 mg de cortizon acetat, 0,2 mg de prednisolon, 0,25 g de prednison și 0,025 mg de dexametazonă.

Monitorizarea substituției cu glucocorticoizi se bazează în special pe istoric și examinarea semnelor și a simptomelor sugestive pentru supra- sau subsubstituție glucocorticoidică, inclusiv evaluarea greutății și a tensiunii arteriale. Nivelurile ACTH-ului plasmatic, ale cortizolului liber în urina pe 24 de ore și ale cortizolului seric arată dacă hidrocortizonul a fost sau nu administrat, dar nu oferă informații despre calitatea substituției. În cazul pacienților cu insuficiență corticosuprarenaliană primară izolată, monitorizarea include screeningul pentru boala tiroidiană autoimună, iar pacientele trebuie avertizate despre posibilitatea insuficienței ovariene premature. Tratamentul suprafiziologic cu glucocorticoizi cu doze echivalente pentru 30 mg de hidrocortizon sau mai mult va afecta metabolismul osos, acești pacienți trebuind să efectueze evaluarea regulată a densității osoase. Toți pacienții cu insuficiență corticosuprarenaliană trebuie să fie instruiți despre necesitatea (1) ajustării dozei de glucocorticoizi în funcție de nivelul de stres, care constă în dublarea dozei orale obișnuite de glucocorticoid în cazul unei afecțiuni intercurente cu febră și repaus la pat și (2) administrării unei injecții i.v. zilnice de hidrocortizon în doză de 100 mg în cazul vărsăturilor prelungite, al unei intervenții chirurgicale sau al unui traumatism. Pacienții care trăiesc sau călătoresc în regiuni cu acces dificil la un spital sau altă facilitate de îngrijire a sănătății, trebuie să aibă un kit de urgență pentru autoadministrare de hidrocortizon, pe lângă cardul și brățara care semnalează problema de sănătate.

Substituția cu mineralocorticoizi pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene primare trebuie inițiat cu o doză de 100-150 µg de fludrocortizon. Necesitatea tratamentului poate fi evaluată prin măsurarea tensiunii arteriale, în orto- și în clinostatism, pentru a detecta scăderea posturală care indică hipovolemia. În plus, trebuie titrate cu regularitate sodiul, potasiul în ser și renina plasmatică. Nivelul reninei trebuie menținut la limita superioară a normalului. Modificările dozei de glucocorticoizi afectează de asemenea și substituția de mineralocorticoizi, deoarece cortizolul leagă și receptorul pentru mineralocorticoizi; 40 mg de hidrocortizon echivalează cu 100 µg de fludrocortizon. La pacienții care trăiesc sau călătoresc în zone cu climat foarte cald sau tropical, doza de fludrocortizon trebuie crescută cu 50-100 µg în timpul verii. De asemenea, în sarcină trebuie ajustată și doza de mineralocorticoizi din cauza activității antimineralocorticoide a progesteronului, dar este mai rar necesară decât ajustarea dozei de hidrocortizon. Renina plasmatică nu se utilizează pentru monitorizare în sarcină, deoarece nivelul acesteia crește în mod fiziologic în perioada gestației.

Substituția cu androgeni adrenalieni este o opțiune la pacienții cu stare de oboseală, în pofida substituției optimizate cu gluco- și mineralocorticoizi. De asemenea, se recomandă la femeile cu manifestări ale deficienței de androgeni, inclusiv scăderea libidoului. Substituția cu androgeni adrenalieni se realizează prin administrarea a 25-50 mg de DHEA o dată pe zi. Tratamentul se monitorizează prin măsurarea nivelului DHEA, al androstendionului, al testosteronului și al SHBG la 24 de ore de la ultima doză de DHEA.

HIPERPLAZIA SUPRARENALIANĂ CONGENITALĂ

(Vezi și Cap. 7) Hiperplazia suprarenaliană congenitală (CAH) este cauzată de mutații ale genelor care codează enzimele steroidogenice implicate în sinteza glucocorticoizilor (CYP21A2, CYP17A1, HSD3B2, CYP11B1) sau în cofactorul enzimatic P450 oxidoreductaza, care are rol de donor de electroni către CYP21A2 și CYP17A1 (Fig. 5-1). Invariabil, pacienții afectați de CAH prezintă deficiență de glucocorticoizi. În funcție de nivelul exact al blocării enzimatice, ei pot prezenta și hipersecreție de mineralocorticoizi sau hiposecreție de steroizi sexuali (Tabelul 5-10). Diagnosticul de CAH este ușor de stabilit prin măsurarea acumulării de steroizi înainte de blocajul enzimatic, fie în ser, fie în urină, de preferat prin spectrometrie de masă (Tabel 5-10).

Mutațiile în CYP21A2 reprezintă cauza cea mai frecventă a CAH, fiind responsabile de 90-95% dintre cazuri. Deficiența de 21-hidroxilază perturbă sinteza de gluco- și mineralocorticoizi (Fig. 5-1), ducând la reducerea feedbackului negativ via axa HPA. Eliberarea hipofizară de

TABELUL 5-10

VARIANTE DE HIPERPLAZIE CONGENITALĂ SUPRARENALIANĂ

VARIANTĂ	GENĂ	IMPACTUL ASUPRA SINTEZEI DE STEROIZI	STEROIZI MARKER PENTRU DIAGNOSTIC ÎN SER (ȘI URINĂ)
Deficiența de 21-hidroxilază (21OHD)	*CYP21A2*	Deficiența de gluco- și mineralocorticoizi, exces de androgeni adrenalieni	17-hidroxiprogesteron, 21-deoxicortizol (pregnanetriol, 17-hidroxipregnanolon, pregnanetriolon)
Deficiența de 11β-hidroxilază (11OHD)	*CYP11B1*	Deficiența de glucocorticoizi, exces de mineralocorticoizi, exces de androgeni adrenalieni	11-deoxicortizol, 11-deoxicorticosteron (tetrahidro-11-deoxicortizol, tetrahidro-11-deoxicorticosteron)
Deficiența de 17α-hidroxilază (17OHD)	*CYP17A1*	(Deficiența de glucocorticoizi), exces de mineralocorticoizi, deficiență de androgeni adrenalieni	11-deoxicorticosteron, corticosteron, pregnenolon, progesteron (tetrahidro-11-deoxicorticosteron, tetrahidrocorticosteron, pregnenediol, pregnanediol)
Deficiența de 3β-hidroxisteroid dehidrogenază (3bHSDD)	*HSD3B2*	Deficiența de glucocorticoizi, (deficiență de mineralocorticoizi), exces de androgeni adrenalieni	17-hidroxipregnanolon (pregnanetriol)
Deficiența de P450 oxidoreductază (ORD)	*POR*	Deficiența de glucocorticoizi, (exces de mineralocorticoizi), deficiență de androgeni adrenalieni, malformații ale scheletului	Pregnenolon, progesteron, 17-hidroxiprogesteron (pregnanediol, pregnanetriol)

ACTH crește, cu intensificarea sintezei precursorilor androgenilor adrenalieni și, în consecință, hipersecreție de androgeni. Gradul de afectare a secreției de gluco- și mineralocorticoizi depinde de severitatea mutației. Mutațiile majore tip „pierdere de funcție" duc la o deficiență combinată de gluco- și mineralocorticoizi (CAH clasic, apare la nou-născut), în timp ce mutațiile mai puțin severe afectează doar sinteza de glucocorticoizi (CAH cu virilizare, debut la nou-născut sau copilul mic).

Cele mai ușoare mutații determină cel mai puțin sever fenotip, CAH neclasic, cu debut de obicei în adolescență și la adultul tânăr, cu păstrarea producției de glucocorticoizi.

Excesul de androgeni este prezent la toți pacienții și se manifestă cu variabilitate fenotipică largă, de la virilizare severă la nivelul organelor genitale externe la fetițele nou-născute (de exemplu, 46XX DSD) până la hirsutism și oligomenoree asemănătoare fenotipului sindromului ovarului polichistic la femeile tinere cu CAH non-clasic. În țările în care se face screening neonatal pentru CAH, băieții cu CAH clasic prezintă criză adrenaliană gravă în primele săptămâni de viață (criza pierderii de sare); genotipul simplu virilizant se manifestă cu pseudo-pubertate precoce și vârstă osoasă avansată la copilul mic, în timp ce bărbații cu CAH non-clasic sunt descoperiți doar prin screening familial.

Tratamentul cu glucocorticoizi este mai complex decât pentru alte cauze de insuficiență corticosuprarenaliană primară. Nu constă doar în substituția glucocorticoizilor lipsă, ci și în suprimarea ACTH-ului crescut și a excesului androgenic subiacent. Tratamentul curent este limitat de lipsa preparatelor glucocorticoidice care imită profilul secreției cortizolice diurne, ducând la prelungirea perioadei de stimulare ACTH și a producției subiacente de androgeni în primele ore ale dimineții. În copilărie, optimizarea creșterii și a dezvoltării pubertare sunt principalele ținte ale tratamentului cu glucocorticoizi, adițional prevenirii crizei adrenaliene și tratamentului 46,XX DSD. La adulți, accentul se pune pe conservarea fertilității și prevenirea efectelor secundare ale tratamentului îndelungat cu glucocorticoizi, și anume sindromul metabolic și osteoporoza. Fertilitatea poate fi compromisă la femei din cauza oligo/amenoreei cu anovulație cronică, consecință a excesului de androgeni. Bărbații pot dezvolta așa numitele tumori adrenaliene de repaus (Fig. 5-16), care constau în celule hiperplazice cu caracteristici corticosuprarenale, localizate în rete testis și care nu trebuie confundate cu tumorile testiculare. Tumorile testiculare de repaus pot compromite producția de spermă și pot induce fibroza, care poate fi ireversibilă.

TRATAMENT **Hiperplazia suprarenaliană congenitală**

Hidrocortizonul este o bună opțiune de tratament pentru prevenirea crizei adrenaliene, dar prednisolonul cu acțiune de lungă durată poate fi necesar în controlul excesului de androgeni. La copii, hidrocortizonul se administrează în doze divizate de 1-1,5 ori rata de secreție normală a cortizolului (aproximativ 10-13 mg/m²/zi). La

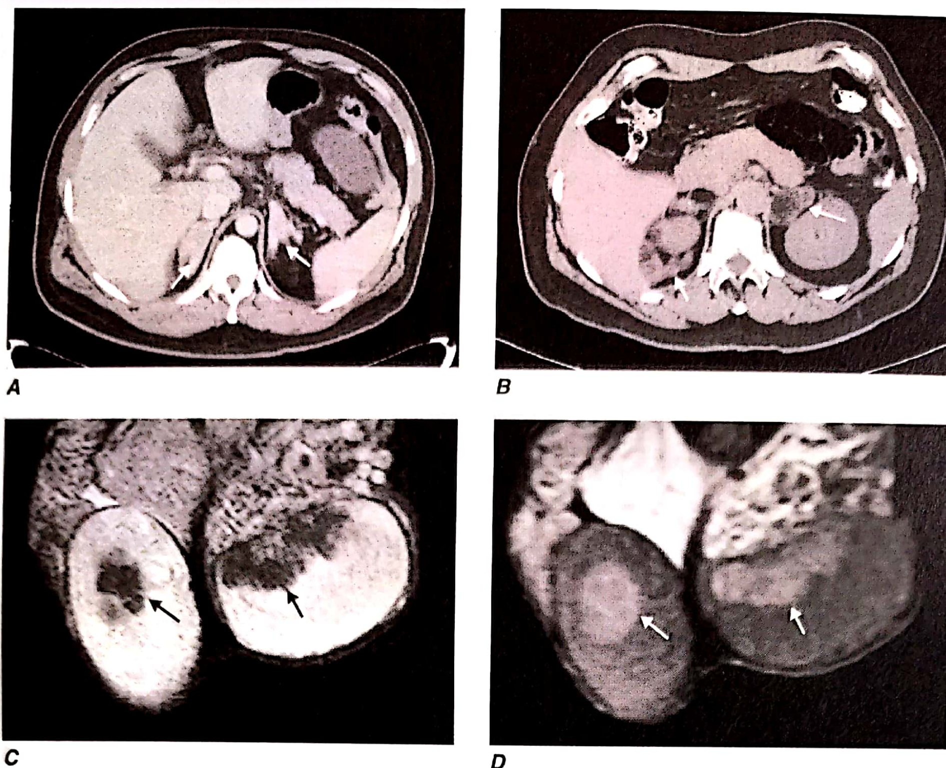


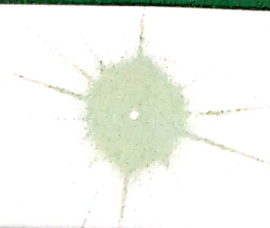
FIGURA 5-16
Examinarea imagistică în hiperplazia suprarenaliană congenitală (CAH). CT suprarenalian arată hiperplazie bilaterală omogenă la un pacient tânăr care prezintă CAH clasică (***A***) și hiperplazie bilaterală macronodulară (***B***) la un pacient de vârstă mijlocie cu CAH clasic prost controlată pe termen lung. RMN cu secvență T1 (***C***) și T2 (***D***) arată tumori la nivelul suprarenalelor și al testiculelor bilateral (săgețile) la un pacient tânăr cu hiperplazie suprarenaliană congenitală cu pierdere de sare (*prin amabilitatea lui N. Reisch*).

adulți, se pot administra glucocorticoizi cu durată medie de acțiune (de exemplu, prednison), utilizând doza cea mai mică necesară pentru a inhiba producerea de androgeni. Pentru obținerea fertilității, poate fi necesar tratamentul cu dexametazonă, dar trebuie administrat doar pe perioada cea mai scurtă posibil pentru a limita efectele secundare metabolice. Monitorizarea biochimică trebuie să includă androstendionul și testosteronul. 17-hidroxiprogesteronul (17OHP) este un marker util al tratamentului prelungit, indicat prin nivelurile 17OHP în limite normale la controalele de rutină. Tratamentul prelungit cu glucocorticoizi poate supresa axa hipotalamo-hipofizaro-gonadală. Astfel, dozele trebuie scăzute cu mare atenție. În caz de intervenție chirurgicală, îmbolnăvire acută sau traumatism sever, doza de stres pentru glucocorticoizi trebuie să fie de două sau de trei ori mai mare ca cea zilnică obișnuită. CAH controlat neadecvat poate determina hiperplazie corticosuprarenaliană, care a dat numele bolii, putându-se prezenta ca hiperplazie macronodulară subiacentă excesului de ACTH pe termen lung (Fig. 5-15). Zonele nodulare pot determina secreție autonomă de androgeni adrenalieni și pot să nu răspundă la tratamentul cu glucocorticoizi.

Necesarul de mineralocorticoizi se modifică pe parcursul vieții, fiind mai mare în copilărie (datorită rezistenței relative a mineralocorticoizilor care scade odată cu maturizarea rinichilor). De obicei, copiii cu CAH necesită substituție cu mineralocorticoizi și sare. Cu toate acestea, la adulții tineri care prezintă CAH trebuie reevaluată rezerva de mineralocorticoizi. Nivelul reninei plasmatice trebuie monitorizat regulat și menținut în jumătatea superioară a intervalului normal de referință.

CAPITOLUL 6

FEOCROMOCITOMUL



Hartmut P. H. Neumann

Feocromocitoamele și paragangliaomele reprezintă tumori secretante de catecolamine, cu originea la nivelul sistemului nervos simpatic sau parasimpatic. Aceste tumori pot apărea sporadic sau pot avea transmitere genetică, în cadrul sindromului de neoplazii endocriniene multiple tip 2 sau al altor câtorva sindroame asociate cu feocromocitoame. Diagnosticarea unui feocromocitom reprezintă o cauză potențial corectabilă de hipertensiune arterială și rezecția lor poate preveni crizele hipertensive, potențial letale. Tabloul clinic este variabil, de la un incidentalom suprarenalian până la pacientul cu crize hipertensive și complicații cerebrovasculare și cardiace.

EPIDEMIOLOGIE

Se estimează că incidența feocromocitoamelor este de 2–8 cazuri pe an la un milion de locuitori și aproximativ 0,1% dintre pacienții hipertensivi prezintă un feocromocitom. La autopsie prevalența este de 0,2%. Vârsta medie în momentul diagnosticului este de 40 de ani, deși aceste tumori pot apărea din copilărie până la vârste avansate. „Regula lui zece" a feocromocitoamelor este că aproximativ 10% sunt bilaterale, 10% au altă localizare decât suprarenalele și 10% sunt maligne. Totuși, în cadrul sindroamelor cu transmisie genetică aceste procente sunt mai mari.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Feocromocitoamele și paragangliaomele reprezintă tumori bine vascularizate cu originea în celule derivate din paraganglionii simpatici (de exemplu, medulosuprarenala) sau parasimpatici (de exemplu, glomusul carotidian, glomusul vagal) (**Fig. 6-1**). Numele de *feocromocitom* se datorează culorii închise pe care o capătă din cauza oxidării cromafine a catecolaminelor. Deși pentru aceste tumori s-a folosit o varietate de denumiri, majoritatea clinicienilor folosesc termenul de *feocromocitom* pentru tumorile simptomatice secretante de catecolamine, inclusiv cele cu localizări extrasuprarenale: retroperitoneale, pelvine și toracice. Termenul de *paragangliom* se referă la tumorile secretante de catecolamine de la nivelul capului și al gâtului, precum și la tumorile cu originea la nivelul sistemului nervos parasimpatic, care pot secreta foarte puține catecolamine sau deloc.

Etiologia majorității feocromocitoamelor și paragangliomelor sporadice este necunoscută. Totuși, aproximativ 25% dintre pacienți prezintă o afecțiune cu transmitere genetică, cum ar fi mutațiile gametice ale genelor *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* sau *SDHAF2*. În cazul genelor *VHL*, *NF1* și *SDH* s-au evidențiat inactivări genice ale ambelor alele, în timp ce mutațiile *RET* declanșează activitatea tirozin-kinazică a receptorului. SDH este o enzimă implicată în ciclul Krebs și lanțul respirator mitocondrial. Proteina VHL este o componentă a unei E3 ubiquitin ligaze. Mutațiile *VHL* determină reducerea degradării proteinelor, ceea ce duce la up-reglarea componentelor implicate în progresia ciclului celular, metabolismul glucozei și detectarea oxigenului.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice sunt atât de variate, încât feocromocitomul a fost denumit „marele simulator" (**Tabelul 6-1**). Printre simptomele de debut, episoadele de palpitații, cefalee și transpirații profuze sunt tipice și reprezintă triada clasică. În prezența tuturor celor trei simptome, alături de hipertensiune arterială, diagnosticul de feocromocitom este foarte probabil. Pe de altă parte, un feocromocitom poate fi asimptomatic timp de mulți ani și unele tumori ajung la dimensiuni considerabile înainte ca pacienții să remarce simptomele.

Principalul semn este hipertensiunea arterială. Clasic, pacienții prezintă hipertensiune arterială paroxistică, dar hipertensiunea persistentă este, de asemenea, frecventă. Episoadele de descărcare a catecolaminelor pot determina insuficiență cardiacă, edem pulmonat acut, aritmii și hemoragie intracraniană. În timpul episoadelor de eliberare hormonală, care pot apărea la intervale foarte diferite, pacienții sunt palizi și anxioși și prezintă tahicardie și palpitații. Aceste

CAPITOLUL 6

FEOCROMOCITOMUL

Hartmut P. H. Neumann

Feocromocitoamele și paragangliomele reprezintă tumori secretante de catecolamine, cu originea la nivelul sistemului nervos simpatic sau parasimpatic. Aceste tumori pot apărea sporadic sau pot avea transmitere genetică, în cadrul sindromului de neoplazii endocriniene multiple tip 2 sau al altor câtorva sindroame asociate cu feocromocitoame. Diagnosticarea unui feocromocitom reprezintă o cauză potențial corectabilă de hipertensiune arterială și rezecția lor poate preveni crizele hipertensive, potențial letale. Tabloul clinic este variabil, de la un incidentalom suprarenalian până la pacientul cu crize hipertensive și complicații cerebrovasculare și cardiace.

EPIDEMIOLOGIE

Se estimează că incidența feocromocitoamelor este de 2-8 cazuri pe an la un milion de locuitori și aproximativ 0,1% dintre pacienții hipertensivi prezintă un feocromocitom. La autopsie prevalența este de 0,2%. Vârsta medie în momentul diagnosticului este de 40 de ani, deși aceste tumori pot apărea din copilărie până la vârste avansate. „Regula lui zece" a feocromocitoamelor este că aproximativ 10% sunt bilaterale, 10% au altă localizare decât suprarenalele și 10% sunt maligne. Totuși, în cadrul sindroamelor cu transmisie genetică aceste procente sunt mai mari.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

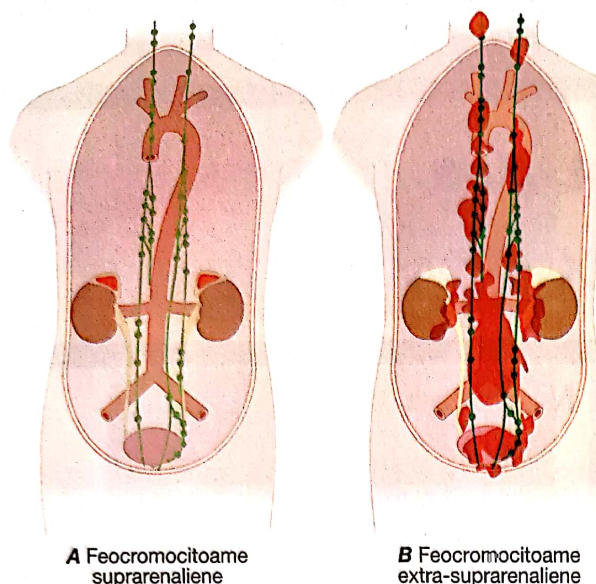
Feocromocitoamele și paragangliomele reprezintă tumori bine vascularizate cu originea în celule derivate din paraganglionii simpatici (de exemplu, medulosuprarenala) sau parasimpatici (de exemplu, glomusul carotidian, glomusul vagal) (Fig. 6-1). Numele de *feocromocitom* se datorează culorii închise pe care o capătă din cauza oxidării cromafine a catecolaminelor. Deși pentru aceste tumori s-a folosit o varietate de denumiri, majoritatea clinicienilor folosesc termenul de *feocromocitom* pentru tumorile simptomatice secretante de catecolamine, inclusiv cele cu localizări extrasuprarenale: retroperitoneale, pelvine și toracice. Termenul de *paragangliom* se referă la tumorile secretante de catecolamine de la nivelul capului și al gâtului, precum și la tumorile cu originea la nivelul sistemului nervos parasimpatic, care pot secreta foarte puține catecolamine sau deloc.

Etiologia majorității feocromocitoamelor și paragangliomelor sporadice este necunoscută. Totuși, aproximativ 25% dintre pacienți prezintă o afecțiune cu transmitere genetică, cum ar fi mutațiile gametice ale genelor *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD* sau *SDHAF2*. În cazul genelor *VHL*, *NF1* și *SDH* s-au evidențiat inactivări genice ale ambelor alele, în timp ce mutațiile *RET* declanșează activitatea tirozin-kinazică a receptorului. SDH este o enzimă implicată în ciclul Krebs și lanțul respirator mitocondrial. Proteina VHL este o componentă a unei E3 ubiquitin ligaze. Mutațiile *VHL* determină reducerea degradării proteinelor, ceea ce duce la up-reglarea componentelor implicate în progresia ciclului celular, metabolismul glucozei și detectarea oxigenului.

MANIFESTĂRI CLINICE

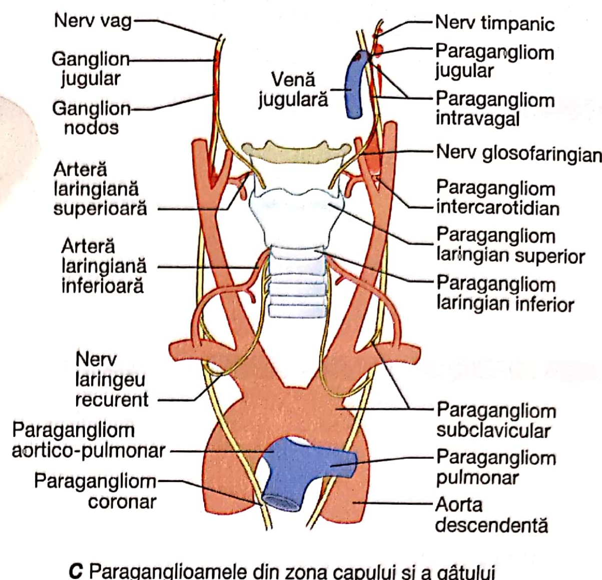
Manifestările clinice sunt atât de variate, încât feocromocitomul a fost denumit „marele simulator" (Tabelul 6-1). Printre simptomele de debut, episoadele de palpitații, cefalee și transpirații profuze sunt tipice și reprezintă triada clasică. În prezența tuturor celor trei simptome, alături de hipertensiune arterială, diagnosticul de feocromocitom este foarte probabil. Pe de altă parte, un feocromocitom poate fi asimptomatic timp de mulți ani și unele tumori ajung la dimensiuni considerabile înainte ca pacienții să remarce simptomele.

Principalul semn este hipertensiunea arterială. Clasic, pacienții prezintă hipertensiune arterială paroxistică, dar hipertensiunea persistentă este, de asemenea, frecventă. Episoadele de descărcare a catecolaminelor pot determina insuficiență cardiacă, edem pulmonat acut, aritmii și hemoragie intracraniană. În timpul episoadelor de eliberare hormonală, care pot apărea la intervale foarte diferite, pacienții sunt palizi și anxioși și prezintă tahicardie și palpitații. Aceste



A Feocromocitoame suprarenaliene

B Feocromocitoame extra-suprarenaliene



C Paragangliloamele din zona capului și a gâtului

FIGURA 6-1

Sistemul paraganglionar și localizările feocromocitoamelor și ale paragangliloamelor (cu roșu). (A, B, *din W. M. Manger, R. W. Gifford, Clinical and experimental pheocromocytoma. Cambridge, Blackwell Science, 1996, și* **C,** *din G. G. Glenner, P. M. Grimlez, Tumors of the Extra-adrenal Paraganglion system (including Chemoreceptors), Atlas of Tumor Pathology, 2d Series, Fascicle 9. Washington, DC, AFIP, 1974.)*

paroxisme durează de obicei mai puțin de o oră și pot fi precipitate de intervențiile chirurgicale, schimbări de postură, efort fizic, sarcină, urinat (mai ales în cazul feocromocitoamelor vezicale) și diverse medicamente (de exemplu, antidepresivele triciclice, opiaceele, metoclopramidul).

DIAGNOSTIC

Diagnosticul se stabilește prin evidențierea unui nivel crescut de catecolamine prin analize de laborator și localizarea tumorii prin investigații imagistice. Ambele au aceeași importanță, deși dozarea catecolaminelor este în mod tradițional primul pas.

TABELUL 6-1

MANIFESTĂRI CLINICE ÎN FEOCROMOCITOM

Cefalee	Scădere ponderală
Episoade de transpirații	Răspuns paradoxal la medicamentele antihipertensive
Palpitații și tahicardie	Poliurie și polidipsie
Hipertensiune arterială, persistentă sau paroxistică	Constipație
Anxietate și atacuri de panică	Hipotensiune ortostatică
Paloare	Cardiomiopatie dilatativă
Greață	Poliglobulie
Dureri abdominale	Creșterea glicemiei
Astenie	Hipercalcemie

Teste de laborator

Feocromocitoamele și paragangliloamele sintetizează și depozitează catecolamine, adică noradrenalină (norepinefrină), adrenalină (epinefrină) și dopamină. Stabilirea diagnosticului se bazează pe creșterea nivelului plasmatic sau urinar al catecolaminelor și al metaboliților lor metilați, metanefrinele. Secreția hormonală a tumorii este fluctuantă, ceea ce duce la variații importante ale nivelului catecolaminelor la dozări seriate. Prin urmare, poate fi util să se realizeze dozări în timpul sau imediat după o criză simptomatică. Pe de altă parte, majoritatea tumorilor secretă continuu metaboliți orto-metilați, care sunt detectați prin dozarea metanefrinelor.

Catecolaminele și metanefrinele pot fi dozate prin metode diferite, de exemplu, cromatografie lichidiană de înaltă performanță, teste ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) și cromatografie lichidiană/spectrometrie de masă. În cazul unui tablou clinic care ridică suspiciunea de feocromocitom, atunci când nivelul este de trei ori limita superioară a normalului, probabilitatea unui feocromocitom este foarte mare, indiferent de tipul de test folosit.

Totuși, după cum arată Tabelul 6-2, sensibilitatea și specificitatea testelor de laborator disponibile variază mult și aceste diferențe sunt importante atunci când evaluăm pacienți cu rezultate la limita dintre normal și anormal. Dozările în urină ale acidului vanil-mandelic (AVM), ale metanefrinelor (totale sau fracționate) sau ale catecolaminelor sunt disponibile pe scară largă și sunt folosite frecvent

TABELUL 6-2

TESTE IMAGISTICE ȘI DE LABORATOR FOLOSITE PENTRU DIAGNOSTICUL FEOCROMOCITOAMELOR ȘI AL PARAGANGLIOAMELOR

METODA DE DIAGNOSTIC	SENSIBILITATE	SPECIFICITATE
Dozări din urina pe 24 de ore		
Acid vanil-mandelic	++	++++
Catecolamine	+++	+++
Metanefrine fracționate	++++	++
Metanefrine totale	+++	++++
Dozări plasmatice		
Catecolamine	+++	++
Metanefrine libere	++++	+++
CT	++++	+++
RMN	++++	+++
Scintigrafie MIBG	+++	++++
Scintigrafie folosind receptorii pentru somatostatină[a]	++	++
PET folosind dopamină (date preliminare)	+++	++++

[a] *Nivelul este crescut mai ales în cazul paragangliomelor din regiunea capului și a gâtului.*
Abrevieri: MIBG, metaiodobenzilguanidină; PET, tomografie cu emisie de pozitron.

ca test inițial de screening. Dintre aceste teste, metanefrinele fracționate și catecolaminele sunt cele mai sensibile. Testele plasmatice sunt mai ușor de realizat și cuprind dozarea catecolaminelor și a metanefrinelor. Dozarea metanefrinelor plasmatice reprezintă testul cel mai sensibil și cu riscul cel mai mic de a furniza rezultate fals pozitive din cauza stresului, inclusiv a celui indus de puncția venoasă. Deși incidența rezultatelor fals-pozitive a scăzut odată cu introducerea metodelor de laborator mai noi, stresul fiziologic și medicamentele care cresc nivelul catecolaminelor mai pot încă determina rezultate eronate. Deoarece aceste tumori sunt relativ rare, rezultatele la limită sunt cel mai probabil fals-pozitive. În acest caz, este important să se excludă expunerea la medicamente (sevrajul la levodopa, simpaticomimeticele, antidepresivele triciclice, alfa și beta-blocante) și alimente care pot cauza rezultate fals-pozitive, și apoi să se repete analizele sau să se efectueze testul de supresie la clonidină (măsurarea metanefrinelor plasmatice la 3 ore după administrarea a 300 μg de clonidină. Testele farmacologice, cum ar fi testul la fentolamină și testul de stimulare cu glucagon au o sensibilitate relativ scăzută și sunt rareori folosite.

Investigații imagistice

Pentru localizarea feocromocitoamelor și a paragangliomelor au fost folosite diverse metode (Tabelul 6-2). CT și RMN au sensibilitate similară. CT ar trebui realizat cu substanță de contrast. RMN cu gadolinium, în secvență T2, este optim pentru detectarea feocromocitoamelor, și este puțin mai bun decât CT pentru detectarea feocromocitoamelor extra-suprarenaliene și a paragangliomelor. Aproximativ 5% din incidentaloamele suprarenaliene, detectate de obicei prin CT sau RMN, se dovedesc după evaluarea endocrinologică a fi feocromocitoame.

Tumorile pot fi localizate de asemenea cu ajutorul trasorilor radioactivi, de exemplu metaiodobenzilguanidina (MIBG) cu I^{131} sau I^{123}, analogi de somatostatină conținând In^{111} sau tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu F^{18}-dopa (sau dopamină). Deoarece acești agenți sunt captați selectiv la nivelul paragangliomelor, imagistica nucleară este utilă îndeosebi în cazul sindroamelor ereditare.

Diagnostic diferențial

Atunci când există suspiciunea de feocromocitom, alte afecțiuni care trebuie luate în considerare sunt hipertensiunea arterială esențială, atacurile de panică, folosirea cocainei sau a amfetaminelor, mastocitoza sau sindromul carcinoid (de obicei lipsește hipertensiunea arterială), leziunile intracraniene, sevrajul de clonidină, crizele epileptice vegetative și crizele iatrogene (de obicei din cauza aminelor simpatomimetice). Atunci când se descoperă o tumoră suprarenaliană asimptomatică, printre diagnosticele posibile, în afară de feocromocitom, se numără adenomul suprarenalian nesecretant, aldosteronomul și adenomul secretant de cortizol (sindromul Cushing).

TRATAMENT **Feocromocitomul**

Ținta finală a tratamentului este reprezentată de rezecția completă. Pregătirea preoperatorie a pacientului este esențială pentru reducerea riscurilor intervenției chirurgicale. Administrarea blocantelor α-adrenergice (fenoxibenzamina) ar trebui începută la doze relativ mici (de exemplu, 5-10 mg per os de trei ori pe zi), cu creșterea dozei la câteva zile, în funcție de toleranță. Deoarece pacienții prezintă hipovolemie, sunt necesare o dietă normosodată și hidratarea corespunzătoare, pentru a se evita hipotensiunea ortostatică. Pentru obținerea unei alfa-blocade eficiente sunt necesare de obicei 7 zile, ajungându-se de regulă la o doză finală de 20-30 mg fenoxibenzamină de trei ori pe zi. Până la instalarea alfa-blocadei complete, crizele paroxistice pot fi controlate cu prazosin oral sau fentolamină intravenos. Înainte de intervenția chirurgicală, tensiunea arterială ar trebui să fie permanent sub 160/90 mmHg, cu hipotensiune ortostatică ușoară. Beta-blocantele (de exemplu,

10 mg de propranolol de trei până la patru ori pe zi) pot fi adăugate după inițierea tratamentului cu alfa-blocante, cu creșterea dozei în funcție de necesități, dacă tahicardia persistă. Atunci când tensiunea arterială a fost dificil de controlat doar cu fenoxibenzamină, au mai fost folosite și alte antihipertensive, precum blocantele de calciu sau inhibitorii enzimei de conversie.

Intervenția chirurgicală ar trebui realizată de o echipă de chirurgi și anesteziști cu experiență în rezecția feocromocitoamelor. Tensiunea arterială poate fi instabilă în timpul operației, mai ales la începutul intubației sau în timpul manipulării tumorii. Pentru controlul crizelor hipertensive intraoperatorii se folosește nitroprusiatul de sodiu, iar hipotensiunea răspunde de regulă la expansiunea volemică. Deși laparotomia reprezenta intervenția clasică, laparoscopia prin abord transperitoneal sau retroperitoneal (în cazul adrenalectomiei bilaterale) prezintă mai puține complicații, o recuperare mai rapidă și rezultate cosmetice optime. Chirurgia laparoscopică atraumatică reprezintă astăzi metoda de elecție. Poate fi posibilă păstrarea corticosuprarenalei normale, mai ales în cazul afecțiunilor ereditare, când sunt mai probabile feocromocitoamele bilaterale. Feocromocitoamele abdominale extra-suprarenaliene pot fi de asemenea rezecate laparoscopic. Postoperator ar trebui evidențiată normalizarea nivelului catecolaminelor. Ar trebui realizate de asemenea teste pentru evaluarea hormonilor corticosuprarenalieni pentru a se exclude deficitul de cortizol, în cazul rezecției tumorale bilaterale cu păstrarea corticosuprarenalei.

FEOCROMOCITOMUL MALIGN

Aproximativ 5-10% dintre feocromocitoame și paraganglioame sunt maligne. Diagnosticul de feocromocitom malign este dificil. Criteriile histologice tipice, precum atipiile celulare, prezența mitozelor și invazia vaselor și a țesuturilor adiacente, nu pot identifica cu exactitate tumorile care au capacitatea de a metastaza. Astfel, termenul de *feocromocitom malign* este rezervat de obicei tumorilor cu metastaze la distanță, localizate mai ales în plămâni, oase și ficat, ceea ce sugerează diseminarea pe cale vasculară. Deoarece sindroamele genetice se asociază de regulă cu tumori multifocale, acest lucru ar trebui anticipat la pacienții cu mutații gametice ale genelor *RET, VHL, SDHD* sau *SDBH*. Totuși, și în cazul acestor sindroame pot apărea metastaze la distanță, mai ales în cazul purtătorilor mutației *SDBH*.

Tratamentul feocromocitoamelor și al paraganglioamelor maligne este foarte dificil. Printre opțiuni se numără reducerea masei tumorale; alfa-blocada pentru controlul simptomelor, chimioterapia și radioterapia. Protocolul de chimioterapie Averbuch cuprinde dacarbazină (600 mg/m^2 în ziua 1 și 2), ciclofosfamidă (750 mg/m^2 în ziua 1) și vincristină (1,4 mg/m^2 în ziua 1), repetat la 21 de zile, de trei până la șase ori. La aproximativ jumătate dintre pacienți se obțin efecte paliative (de la stabilizarea bolii până la reducerea dimensiunilor tumorii). O alternativă este tratamentul cu I^{131}-MIBG, folosindu-se doze de 200 mCi o dată pe lună, de trei până la șase ori. Prognosticul feocromocitoamelor sau paraganglioamelor maligne este variabil, cu o supraviețuire la 5 ani de 30-60%.

FEOCROMOCITOMUL ÎN SARCINĂ

Ocazional, feocromocitoamele sunt diagnosticate în timpul sarcinii. Este posibilă rezecția laparoscopică, preferabil în luna patru-șase de sarcină, care poate fi urmată de o naștere fără complicații. Screeningul regulat în familiile cu feocromocitoame ereditare permite identificarea și excizia tumorilor asimptomatice la femeile în perioada fertilă.

SINDROAME ASOCIATE CU FEOCROMOCITOAME

Aproximativ 25-33% dintre pacienții cu feocromocitoame sau paraganglioame prezintă un sindrom cu transmitere genetică (Tabelul 6-3). Vârsta medie în momentul diagnosticului este cu aproximativ 15 ani mai mică la pacienții cu sindoame ereditare, comparativ cu pacienții cu tumori sporadice.

Primul sindrom ereditar asociat cu feocromocitoame care a fost descris este *neurofibromatoza tip 1 (NF1)*. Gena NF1 are rolul de genă supresoare tumorală, reglând cascada de semnalizare Ras. Printre manifestările clasice ale neurofibromatozei se numără neurofibroame multiple, pete café au lait, efelide în zona axilară și noduli Lisch ai irisului (**Fig. 6-2**). Feocromocitoamele apar la doar 1% dintre acești pacienți și sunt localizate predominant suprarenalian. Se întâlnesc destul de des feocromocitoame maligne.

Cel mai cunoscut sindrom asociat cu feocromocitoamele este *sindromul neoplaziilor endocriniene multiple tip 2A și tip 2B* (*MEN 2A* și *MEN2B*), afecțiune cu trasmitere autozomal dominantă (Cap. 23). Ambele tipuri de MEN 2 au drept cauză o mutație a genei *RET* (*REaranged during Transfection*), care codifică o tirozin-kinază.

Localizarea mutației genei RET se corelează cu severitatea bolii și cu tipul de MEN 2 (Cap. 23). MEN 2A se caracterizează prin carcinom medular tiroidian (CMT), feocromocitom și hiperparatiroidism; MEN 2B cuprinde de asemenea CMT și feocromocitom, precum și neuroame mucoase multiple, iar hiperparatiroidismul lipsește de regulă. Deși CMT apare practic la toți pacienții cu MEN 2, feocromocitomul este întâlnit doar la aproximativ 50% dintre pacienți. Majoritatea feocromocitoamelor sunt benigne, cu localizare suprarenaliană și bilaterale (**Fig. 6-3**). Feocromocitoamele pot deveni simptomatice înaintea CMT. La numeroși purtători ai mutației *RET* se practică tiroidectomie totală profilactică; înainte de intervenția chirurgicală ar trebui să se facă screeningul pentru feocromocitom.



FIGURA 6-2
Neurofibromatoză. A. RMN evidenţiind feocromocitoame suprarenaliene bilaterale. **B.** Neurofibroame cutanate. **C.** Noduli Lisch ai irisului. **D.** Efelide axilare. [*A, din H. P. H. Neumann şi colab.; The Keio J Med 54(1):15,2005; cu permisiune.]*

Sindromul Von Hippel-Lindau (VHL) reprezintă o afecţiune autozomal dominantă care predispune la hemangioblastoame retiniene şi cerebeloase, întâlnite de asemenea la nivelul trunchiului cerebral şi al măduvei spinării (**Fig. 6-4**). Alte manifestări importante ale VHL sunt carcinoamele renale cu celule clare, tumori ale pancreasului endocrin, tumori de sac endolimfatic ale urechii interne, chistadenoame ale epididimului şi ale ligamentului larg al uterului şi multiple chisturi renale sau pancreatice.

Gena *VHL* codifică o ubicuitin ligază E3 care reglează expresia factorului inductibil prin hipoxie (HIF-1), pe lângă alte gene. Pierderea *VHL* determină exprimarea crescută a factorului de creştere vascular endotelial (VEGF), care induce angiogeneză. Deşi gena *VHL* poate fi inactivată prin numeroase mutaţii, pacienţii cu feocromocitom prezintă de obicei mutaţii nonsens. Aproximativ 20-30% dintre pacienţii cu VHL prezintă feocromocitoame, dar în unele familii incidenţa poate ajunge la 90%. Recunoaşterea feocromocitomului drept manifestare a VHL permite diagnosticarea tumorilor retiniene, renale şi ale SNC într-un stadiu mai timpuriu.

Sindroamele paragangliomelor (SPG) au fost clasificate prin analiza genetică a familiilor cu paraganglioame ale capului şi ale gâtului. Genele care conferă această predispoziţie codifică subunităţi ale enzimei succinat-dehidrogenază (SDH), o componentă a ciclului Krebs şi a lanţului mitocondrial de transport al electronilor. SDH este formată din patru subunităţi (A-D). Mutaţiile *SDHB* (PGL4), *SDHC* (PGL3), *SDHD* (PGL1) şi *SDHAF2* (PGL2) predispun la apariţia sindroamelor paragangliomelor. Mutaţiile SDHA nu predispun la apariţia paragangliomelor, însă determină apariţia bolii Leigh, o formă de encefalopatie. Transmiterea mutaţiilor *SDHC*, ale *SDHAF2* şi *SDHB* se face autozomal dominant. În schimb, familiile cu mutaţii ale SDHD prezintă un efect de amprentare genică: tumorile apar doar la copiii care au tatăl afectat. La un mic număr de pacienţi cu feocromocitoame cu transmitere ereditară, gena nu a fost încă identificată. PGL1 este cel mai frecvent, urmat de PGL4, iar PGL2 şi PGL3 sunt rare. Feocromocitoamele suprarenaliene, abdominale extra-suprarenaliene şi feocromocitoamele toracice sunt întâlnite în cazul PGL1 şi PGL4, dar nu şi în PGL2 (**Fig. 6-5**). La aproximativ o treime dintre pacienţi apar metastaze.

Feocromocitomul familial a fost atribuit unei tumori suprarenaliene ereditare la pacienţi cu mutaţii la nivelul genei *TMEM127*.

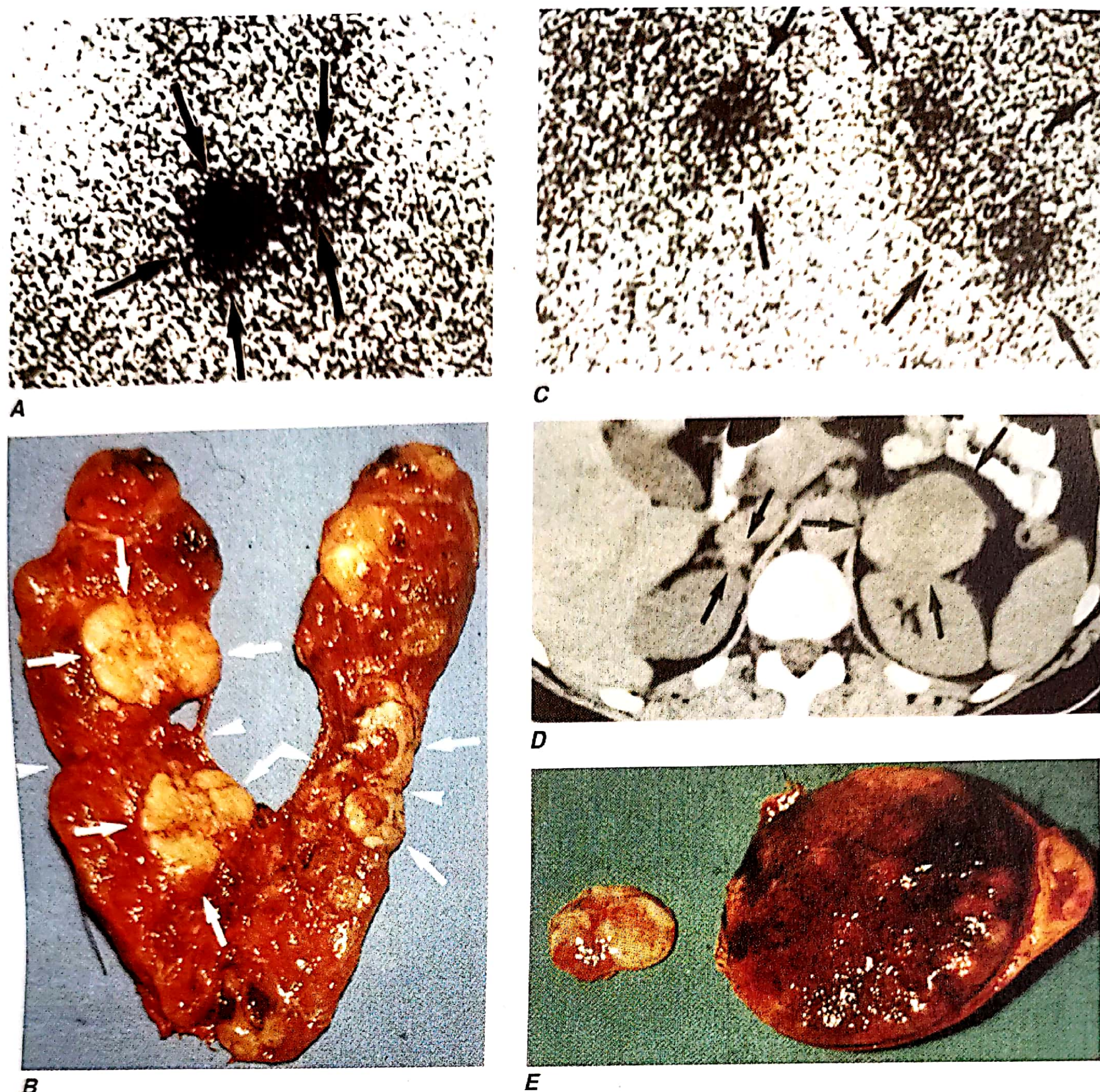


FIGURA 6-3
Sindromul de neoplazii endocriniene multiple tip 2. Carcinom medular tiroidian multifocal ilustrat prin: (A) scintigrafia cu MIBG și (B) piesa operatorie; săgețile indică tumorile; capetele de săgeată indică linia de secționare a piesei disecate. Feocromocitoame suprarenaliene bilaterale ilustrate prin (C) scintigrafia cu MIBG, (D) tomografia computerizată, și (E) piesele operatorii. [*Din Neumann și colab.; Keio J Med 54(1):15,2005; cu permisiune.*]

GHID PENTRU REALIZAREA SCREENINGULUI GENETIC LA PACIENȚII CU FEOCROMOCITOAME SAU PARAGANGLIOAME

Pe lângă antecedentele familiale, caracteristicile care sugerează un sindrom cu transmitere genetică sunt vârsta tânără, tumorile multifocale, tumorile extra-suprarenale sau tumorile maligne (Fig. 6-6). Din cauza prevalenței relativ crescute a sindroamelor ereditare la pacienții care prezintă feocromocitoame sau paragangliome, este util să se identifice mutațiile gametice, chiar și la pacienții fără antecedente familiale cunoscute. Un prim pas este căutarea unor eventuale manifestări clinice ale sindroamelor ereditare și aflarea antecedentelor familiale în detaliu, pe mai multe generații. Fiecare dintre aceste sindroame prezintă transmitere autozomal dominantă cu penetranță variabilă. Neurofibroamele cutanate, petele café au lait și efelidele axilare sugerează neurofibromatoza.

La pacienții cu feocromocitoame sporadice nu s-au descris mutații gametice ale genei *NF1*. Prin urmare, dacă nu sunt prezente și alte manifestări clinice de neurofibromatoză nu sunt necesare teste genetice pentru *NF1*. Antecedentele personale sau familiale de carcinom medular tiroidian sau tumori paratiroidiene sugerează MEN 2 și ar trebui efectuate teste pentru mutațiile *RET*. Antecedentele de afectare vizuală sau tumori cerebelare, renale, de trunchi cerebral sau măduvă spinală ridică suspiciunea de VHL. Antecedentele personale și/sau familiale pentru paraganglioame de cap sau gât sugerează PGL1 sau PGL4.

Un feocromocitom suprarenalian unic, la un pacient fără antecedente personale semnificative, poate totuși să fie

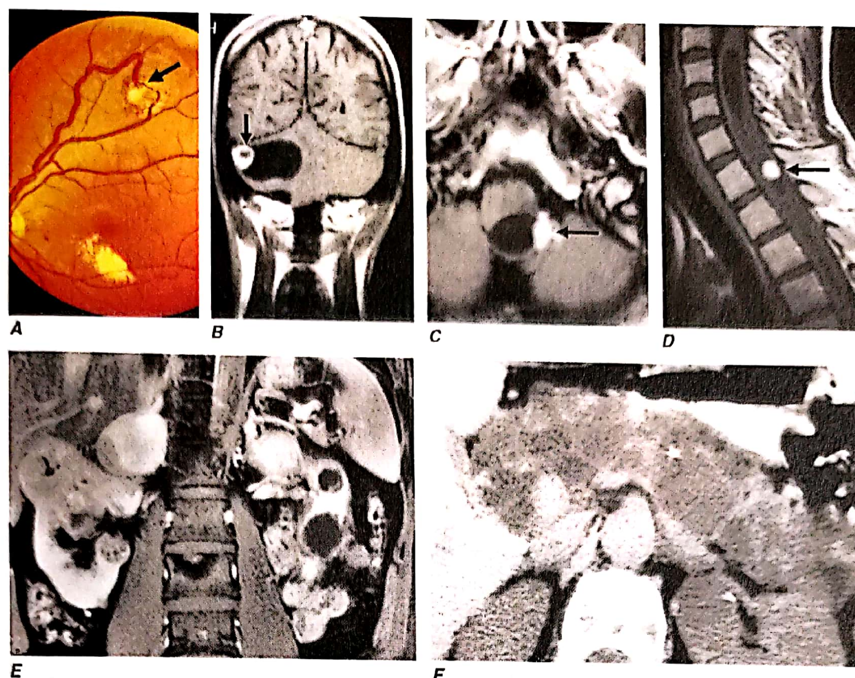


FIGURA 6-4
Boala Von Hippel-Lindau, cu manifestări extra-paraganglionare. Angiom retinian (A); RMN evidenţiind hemangioblastoame cerebelare la nivelul trunchiului cerebral (B); al măduvei spinării (C şi D); (E) feocromocitom bilateral şi carcinoame renale bilaterale cu celule clare; şi (F) multiple chisturi pancreatice. *[***A, D,** *din H. P. H. Neumann şi colab.: Adv Nephrol Necker Hosp 27:361, 1997. Copyright Elsevier.* **B,** *din Inherited Disorders of the Kidney, S. H. Morgan, J.-P. Grunfeld (ed.). Oxford, Oxford Univ Press, 1998.* **E, F,** *din H. P. H. Neumann şi colab.: Contrib Nephrol 136:193, 2001. Copyright S. Karger AG, Basel.]*

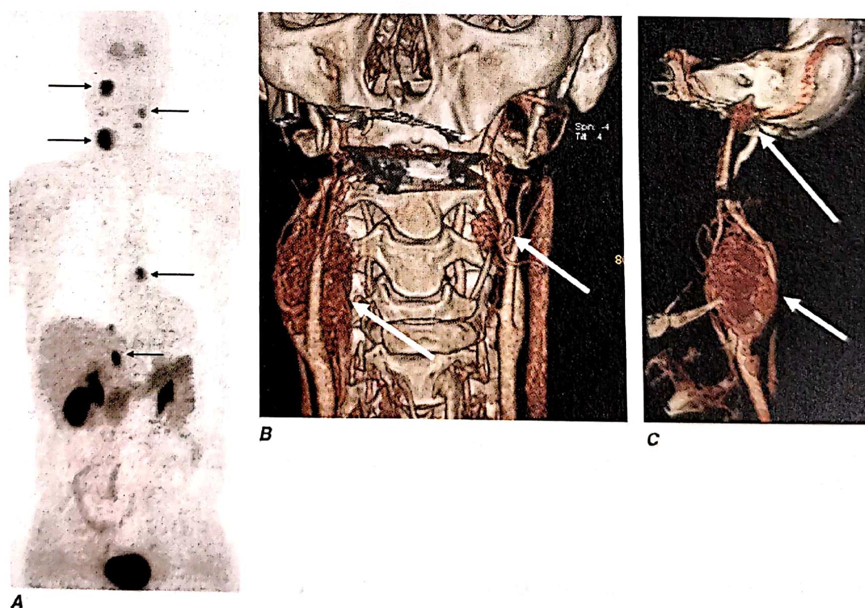
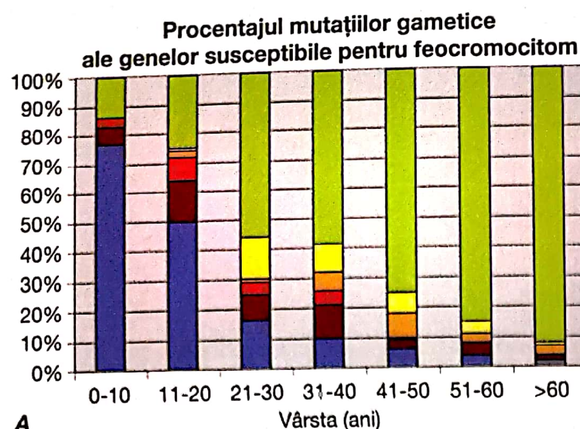
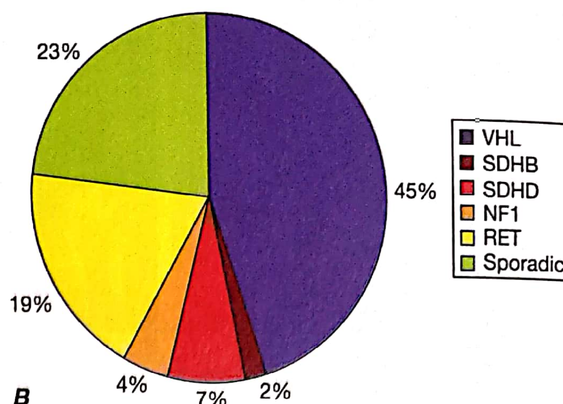
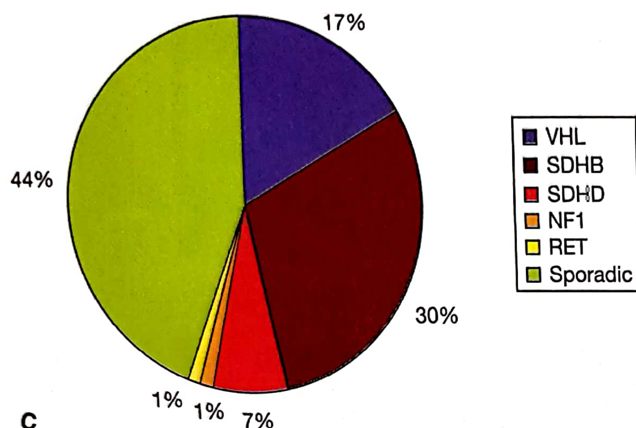
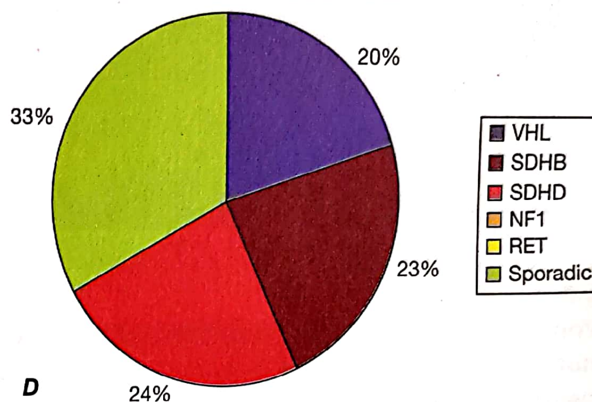


FIGURA 6-5
Sindromul paraganglioamelor. PGL1, pacient cu rezecţie incompletă a unei tumori de glomus carotidian stâng şi mutaţie W5X a *SDHD*. **(A)** Tomografie cu emisie de pozitroni cu F^{18}-dopa, care evidenţiază captare tumorală la nivelul glomusului jugular drept, al glomusului carotidian drept, al glomusului carotidian stâng, al glomusului coronarian stâng şi al glandei suprarenale drepte. De remarcat acumularea fiziologică a trasorului în rinichi, ficat, colecist, pelvisul renal şi vezica urinară. **(B** şi **C)** Angiografie CT cu reconstrucţie 3D. Săgeţile indică tumorile paragangliale. *[Din S. Hoegerle şi colab.: Eur J Nucl Med Mol Imaging 30(5):689, 2003; cu permisiune.]*









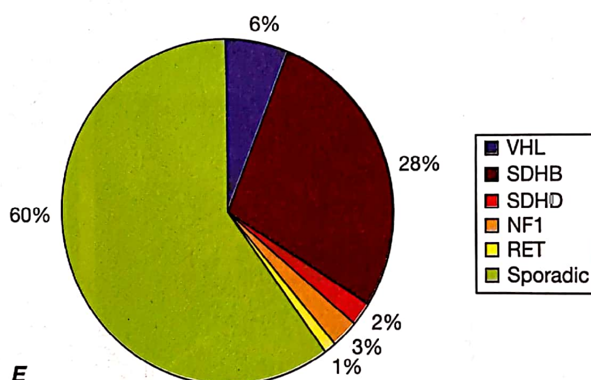


FIGURA 6-6

Distribuția mutațiilor genelor *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB* și *SDHD*. A. Corelația cu vârsta. Barele indică frecvența feocromocitoamelor sporadice sau a diverselor forme de feocromocitoame ereditare, pe diferite grupe de vârstă. Afecțiunile moștenite sunt mult mai frecvente în rândul tinerilor diagnosticați cu feocromocitom. Mutații gametice în legătură cu feocromocitoame multiple (B), retroperitoneale extra-suprarenaliene (C), toracice (D) și maligne (E). *(Date din Freiburg International Pheocromocytoma and Paraganglioma Registry, 2009.)*

asociat cu mutații ale *VHL*, *RET*, *SDHB* sau *SDHD* (în ordinea descrescătoare a frecvenței). Două treimi dintre tumorile extra-suprarenaliene sunt asociate cu unul dintre aceste sindroame și tumorile multifocale apar, în ordinea descrescătoare a frecvenței, la purtătorii mutațiilor *RET*, *SDHD*, *VHL* și *SDHB*. Aproximativ 30% dintre paragangliomele capului și ale gâtului se asociază cu mutații gametice ale genei uneia dintre subunitățile SDH (mai ales *SDHD*) și sunt rare la purtătorii mutațiilor *VHL* sau *RET*.

Odată diagnosticat sindromul cauzator, și rudele pot beneficia de teste genetice. În acest scop este necesară identificarea mutațiilor gametice la proband și, după realizarea unui sfat genetic, efectuarea unei analize a secvenței ADN a genei responsabile la rude, pentru a stabili dacă sunt sau nu afectate. În cazul unui purtător al unei mutații gametice, poate fi util screeningul biochimic al celorlalți membri ai familiei, pentru depistarea tumorilor.

SECȚIUNEA A II-A

ENDOCRINOLOGIA REPRODUCTIVĂ

CAPITOLUL 7

TULBURĂRI DE DIFERENȚIERE SEXUALĂ

John C. Achermann ■ J. Larry Jameson

Dezvoltarea sexuală începe din viața intrauterină și continuă până la vârsta de adult tânăr prin dobândirea maturității sexuale și a capacității de reproducere. Cei mai importanți factori ai dezvoltării sexuale pot fi împărțiți în trei mari categorii: sex cromozomial, sex gonadal (determinism sexual) și sex fenotipic (diferențiere sexuală) (**Fig. 7-1**). Anomalii ale oricărui stadiu dintre cele enumerate pot determina afecțiuni ale dezvoltării sexuale (ADS) (**Tabelul 7-1**). Un copil născut cu organe genitale ambigue necesită examinare de urgență, deoarece unele dintre cauze, cum ar fi hiperplazia suprarenaliană congenitală (CAH) pot fi asociate cu crize suprarenaliene amenințătoare de viață. Stabilirea precoce a sexului și comunicarea clară cu părinții despre diagnostic și opțiunile de tratament sunt esențiale. Implicarea unei echipe experimentate multidisciplinare este crucială în ceea ce privește consilierea, managementul medical și intervenția sau evaluarea chirurgicală (dacă este nevoie). Forme mai puțin evidente de disfuncție sexuală [de exemplu, sindromul Klinefelter (KS), sindromul Turner (TS)] sunt frecvent diagnosticate mai târziu de-a lungul vieții de către medicii interniști. Deoarece aceste boli au mai multe consecințe psihologice, reproductive și metabolice, trebuie stabilit un dialog deschis între pacient și cei care îl îngrijesc pentru a acorda o atenție continuă acestor probleme.

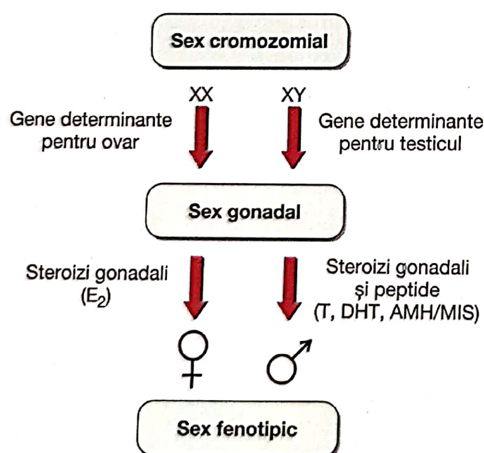


FIGURE 7-1

Dezvoltarea sexuală poate fi împărțită în trei mari componente: sex cromozomial, sex gonadal și sex fenotipic. DHT, dihidrotestosteron; MIS, substanța inhibitoare a factorului müllerian, cunoscută și sub numele de hormon antimüllerian, AMH; T, testosteron.

DEZVOLTAREA SEXUALĂ

Sexul cromozomial este reprezentat de setul cromozomilor X și/sau Y (46,XY masculin; 46,XX feminin) și este stabilit în momentul fertilizării. Prezența unui cromozom Y normal face ca dezvoltarea testiculelor să aibă loc chiar în prezența mai multor cromozomi X (de exemplu, 47,XXY sau 48, XXXY). Pierderea unui cromozom X afectează dezvoltarea sexuală (45,X sau 45,X/46,XY mozaicism). Feții fără niciun cromozom X (45,Y) nu sunt viabili.

Sexul gonadal se referă la împărțirea țesutului gonadal fie ca testicule, fie ca ovare. Gonada embrionară are dublu potențial și se poate dezvolta (aproximativ din ziua 42 de gestație) fie sub formă de testicul, fie sub formă de ovar, în funcție de genele care sunt exprimate (**Fig. 7-2**). Dezvoltarea testiculelor este inițiată de expresia genei *SRY* a cromozomului Y (regiunea determinantă a sexului de pe cromozomul Y) care codează un factor de transcripție HMG box. *SRY* este exprimată tranzitor în viitoarele celule Sertoli și funcționează ca un pivot în stabilirea liniei testiculare. Mutația *SRY* de la nivel cromozomial oprește dezvoltarea testiculelor masculilor 46, XY, pe când translocația *SRY* la femelele 46,XX este suficientă pentru a induce dezvoltarea testiculelor și un fenotip masculin. Alte gene nu sunt necesare pentru continuarea dezvoltării testiculelor. *SOX9* (gena 9 HMG-box legată de SRY) este up-reglată de *SRY* în dezvoltarea gonadei masculine, dar este supresată în gonada feminină. Expresia transgenică a *SOX9* este suficientă pentru a iniția formarea testiculelor la șoareci, iar mutațiile care distrug *SOX9* opresc dezvoltarea testiculelor. *WT1* (gena 1 legată de tumora Wilms) acționează devreme

pe calea genetică și reglează transcripția câtorva gene, incluzând *SFI* (oficial denumită *NRSA1*), *DAX1* (*NR0B1*) și *AMH* (codează *MIS*, substanța inhibitoare mülleriană). *SF1* codează factorul 1 steroidogenetic, un receptor nuclear care funcționează în cooperare cu alți factori de transcripție pentru a regla o gamă largă de gene gonadale și suprarenaliene, incluzând *SOX9* și multe alte gene implicate în steroidogeneză. Mutațiile *SF1* heterozigote reprezintă 10% dintre pacienții XY cu disgenezie gonadală și androgenizare slabă, fapt ce indică sensibilitatea testiculelor la dozarea *SF1*. Expresia precoce a patternului *SF1* la nivelul gonadelor este asemănătoare cu a altui receptor nuclear orfan, *DAX1* (sensibilitate la determinarea inversării sexului, hipoplazie congenitală suprarenaliană pe cromozomul X, gena 1). Duplicația *DAX1* oprește dezvoltarea testiculelor, pe când mutații sau deleții ale *DAX1* duc la formarea anormală a ductelor testiculare, arătând din nou sensibilitatea mare a căii de determinare a sexului prin testare genetică. Pe lângă genele enumerate mai sus, studii ale mutațiilor la oameni și la șoareci au arătat că încă 15 gene sunt de asemenea implicate în dezvoltarea gonadelor și în poziționarea finală a acestora (Fig. 7-2). Aceste gene codează o gamă largă de molecule semnal și factori de creștere paracrini, pe lângă factorii de transcripție.

Deși dezvoltarea ovarelor a fost considerată în trecut un proces „lipsă", acum este clar că gene specifice sunt exprimate în stadiile precoce ale dezvoltării ovariene. Unii dintre acești factori pot inhiba dezvoltarea testiculelor (de exemplu, *WNT4*, R-spondin-1) (Fig. 7-2). Odată ovarul format, gene adiționale sunt necesare dezvoltării foliculare normale [de exemplu, receptorul hormonului stimulant al foliculului (FSH), *GDF9*]. Steroidogeneza la nivelul ovarului necesită foliculi care conțin celule granuloase și celule tecale ce înconjoară ovocitele (Cap. 10), deși

TABELUL 7-1

CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR DEZVOLTĂRII SEXUALE (ADS)

ADS ALE SEXULUI CROMOZOMIAL	ADS 46,XY	ADS 46,XX
47,XXY (sindromul Klinefelter și variante ale acestuia) 45,X (sindromul Turner și variante ale acestuia) 45,X/46,XY mozaicism (disgenezie gonadală mixtă) 46,XX/46,XY (chimerism/mozaicism)	**Afecțiuni ale dezvoltării gonadelor (testiculelor)** Disgenezie gonadală parțială sau completă (de exemplu, *SRY*, *SOX9*, *SF1*, *WT1*, *DHH*) Funcția celulelor fetale Leydig scăzută (de exemplu, *SF1/NR5A1*, *Cxorf6/MAMLD1*) ADS ovotesticular Regresie testiculară	**Afecțiuni ale dezvoltării gonadelor (ovare)** Disgenezie gonadală ADS ovotesticular ADS testicular (de exemplu, *SRY*+, dup *SOX9*, *RSPO1*)
	Afecțiuni ale sintezei androgenilor sau ale acțiunii acestora (vezi Tabelul 7-3) Afecțiuni ale biosintezei androgenilor Mutații ale receptorilor LH (LHCGR) Sindromul Smith-Lemli-Opitz Proteina reglatorie acută a steroidogenezei (*STAR*) Clivarea catenei laterale a colesterolului (*CYP11A1*) 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza II (*HSD3b2*) 17α-hidroxilaza/17,20-aza ( ) P450 oxidoreductaza ( ) 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza III (I) 5α-reductaza II ( ) Afecțiuni ale acțiunii androgenilor Sindromul rezistenței la androgeni Modulatori ai medicamentelor și ai factorilor de mediu	**Exces androgenic (vezi Tabelul 7-4)** Fetale: 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza II (*HSD3b2?*) 21-hidroxilaza (*CYP21A2?*) P450 oxidoreductaza (*POR?*) 11β-hidroxilaza (*CYP11B1?*) Mutații ale receptorului glucocorticoid Fetoplacentare: Deficit de aromatază (*CYP19*) Deficit de oxidoreductază Materne: Tumori materne virilizante (de exemplu, luteoame) Medicamente androgenice
	Altele Asociații de sindroame ale dezvoltării organelor genitale masculine Sindromul persistenței de duct müllerian Sindromul dispariției testiculelor Hipospadias izolat Hipogonadismul hipogonadotropic congenital Criptorhidism Influențele mediului	**Altele** Asociații de sindroame (de exemplu, anomalii cloacale) Agenezie mülleriană/hipoplazie (de exemplu, MRKH) Anomalii uterine (de exemplu, MODY5) Atrezie vaginală (de exemplu, McKusick-Kaufman) Aderențe labiale

Source: Modified from IA Hughes: Arch Dis Child 91:554, 2006.

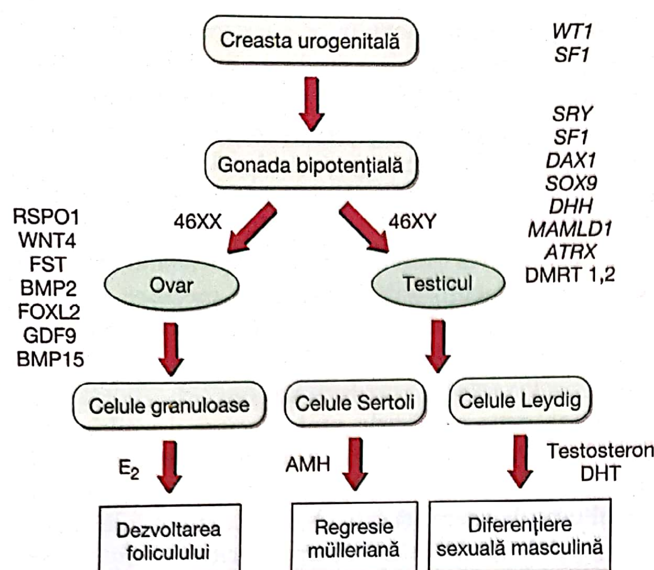


FIGURA 7-2
Reglarea genetică a dezvoltării gonadale. AMH, factorul antimüllerian (substanța inhibitoare mülleriană); ATRX, α-talasemie, retard mintal pe X; BMP2 și 15, factorii morfologici osoși 2 și 15; *DAX1*, sensibilitate la determinarea inversării sexului, hipoplazie congenitală suprarenaliană pe cromozomul X, gena 1; *DHH*, „ariciul de deșert"; DHT, dihidrotestosteron; DMRT 1,2, factorul de transcripție 1,2 dublu sex legat de MAB3; FOXL2, factorul de transcripție L2 „în cap de furculiță"; FST, folistatină; GDF9, factorul de diferențiere a creșterii 9; *MAMLD1*, conținătorul de domeniu mastermind-like 1; RSPO1, R-spondină 1; SF1, factorul steroidogenetic 1 (cunoscut ca și NR5A1); *SOX9*, gena HMG-box legată de *SRY*; *SRY*, regiunea determinantă a sexului de pe cromozomul Y; WNT4, site-ul 4 de integrare MMTV tip „fără aripi"; WT1, gena 1 legată de tumora Willms.

steroidogeneza este relativ limitată până când sunt produse gonadotropinele la pubertate.

Celulele germinale se dezvoltă tot într-o manieră de tip dimorfism sexual. În ovarul în dezvoltare, celulele primordiale germinale (PGCs) proliferează și intră în meioză, în timp ce în testiculul în dezvoltare, ele proliferează și rămân blocate în mitoză. Intrarea PGC în meioză este inițiată de acidul retinoic care activează *STRA8* (*stimulat de acidul retinoic 8*) și de alte gene implicate în meioză. Testiculul în dezvoltare produce cantități mari de CYP26B1, o enzimă care degradează acidul retinoic, împiedicând astfel intrarea PGC în meioză. Aproximativ șapte milioane de celule germinale sunt prezente în ovarul fetal în al doilea trimestru și un milion rămân la naștere. Doar 400 ajung la ovulație de-a lungul vieții reproductive a unei femei (Cap. 10).

Sexul fenotipic se referă la structurile organelor genitale interne și externe și la caracteristicile sexuale secundare. Fenotipul masculin necesită secreția de hormon anti-müllerian (AMH, cunoscut și ca substanța inhibitoare mülleriană, MIS) din celulele Sertoli și testosteron din celulele Leydig. AMH este un membru al familiei factorilor de transformare a creșterii (TGF) β și acționează asupra receptorilor specifici pentru a determina regresia structurilor mülleriene (din a 60-a până în a 80-a zi de gestație). În zilele de gestație 60-140, testosteronul susține dezvoltarea structurilor wolffiene, incluzând epididimul, vasul deferent și veziculele seminale. Testosteronul este precursorul dihidrotestosteronului (DHT), un androgen potent ce stimulează dezvoltarea organelor genitale externe, cum sunt penisul și scrotul (zilele 65-100 și după) (**Fig. 7-3**). Sinusul urogenital dă naștere la bărbat prostatei și uretrei prostatice, iar la femeie, uretrei și părții inferioare a vaginului. Tuberculul genital devine originea glandului penian la bărbat și clitorisul la femeie. Eminențele urogenitale ale scrotului sau ale labiilor mari și cutele urogenitale se unesc pentru a forma teaca penisului și uretra masculină sau labiile minore. La femeie, ductele wolffiene regresează și ductele mülleriene formează trompele uterine, uterul și segmentul superior al vaginului. Fenotipul feminin se va dezvolta în absența gonadei, dar este necesară prezența estrogenului pentru maturizarea uterului și a sânilor la pubertate.

AFECȚIUNI ALE SEXULUI CROMOZOMIAL

Variațiile cromozomilor sexuali ca număr și structură se pot prezenta ca afecțiuni ale dezvoltării sexului (de exemplu, 45,X/46,XY). KS (47,XXY) și TS (45,X) nu se asociază de obicei cu ambiguitate genitală, dar se prezintă cu disfuncție gonadală (**Tabelul 7-2**).

SINDROMUL KLINEFELTER (47,XXY)

Fiziopatologie

Forma clasică a sindromului Klinefelter (KS) (47,XXY) apare după nondisjuncția meiotică a cromozomilor sexuali în timpul gametogenezei (40% în timpul spermatogenezei, 60% în timpul ovogenezei). Formele cu mozaicism ale KS (46,XY/47,XXY) par a fi rezultatul nondisjuncției mitotice cromozomiale la nivelul zigotului și apar la mai puțin de 10% dintre indivizii cu acest sindrom. Au fost raportate și alte variante cromozomiale ale KS (de exemplu, 48,XXYY, 48XXXY), dar sunt mult mai rare.

Caracteristici clinice

KS se caracterizează prin testicule mici, infertilitate, ginecomastie, proporții „eunucoide" și virilizare incompletă a fenotipului masculin. Are o incidență de cel puțin 1 la 100 de bărbați, dar aproximativ 75% dintre cazuri nu sunt diagnosticate. În cazurile grave, indivizii se prezintă prepubertar cu testicule mici sau cu androgenizare incompletă și ginecomastie la pubertate. Întârzierea creșterii și dificultățile la învățare pot fi trăsături ale acestui sindrom.

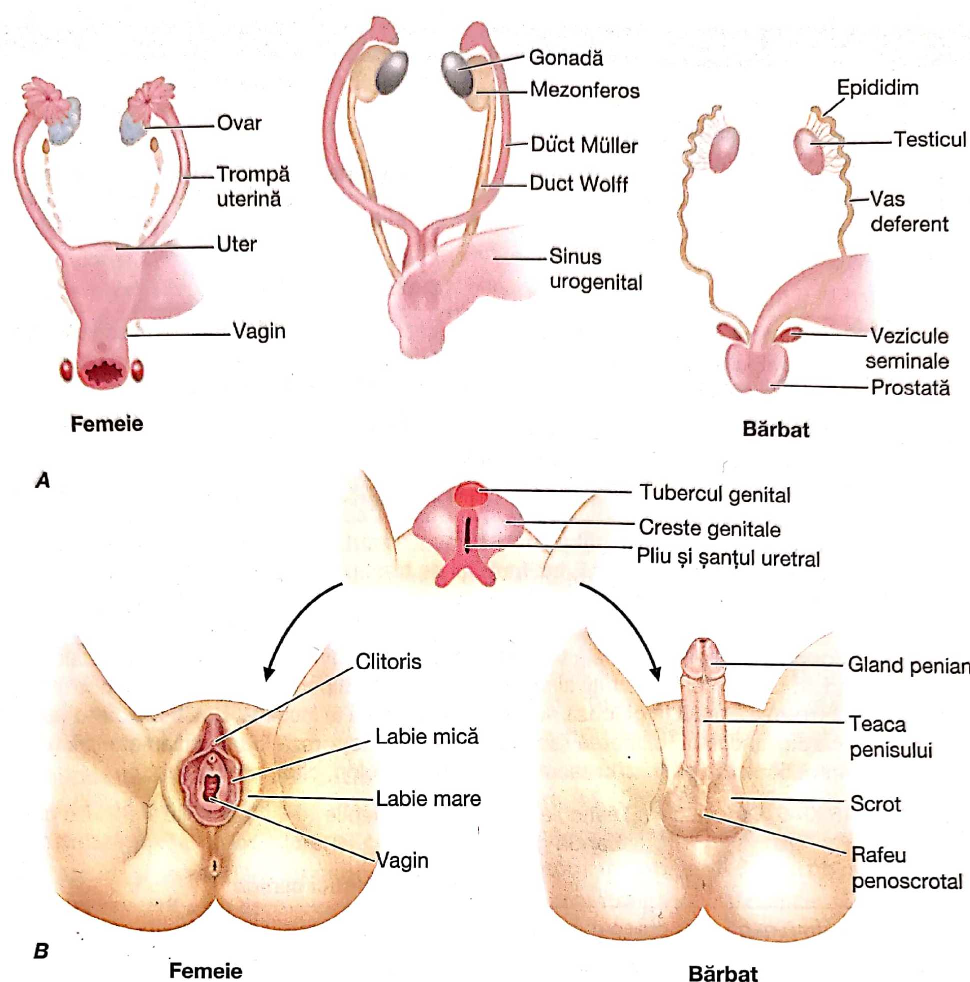


FIGURA 7-3
Dezvoltarea sexuală. A. Tractul urogenital intern. **B.** Organele genitale externe. (*După E. Braunwald și colab. [ed.]: Harrison's Principles of Internal Medicine, ediția a 15-a. New York, McGraw-Hill,2001.*)

Mai târziu de-a lungul vieții, trăsăturile eunucoide și infertilitatea duc la diagnostic. Testiculele sunt mici și ferme [lungimea mediană 2,5 cm (94 mL volum); aproape întotdeauna < 3,5 cm (12 mL)] și în mod tipic par necorespunzător de mici pentru gradul de androgenizare. Biopsia nu este necesară de obicei, dar aceasta arată tubuli seminiferi hialinizați și azoospermie. Alte caracteristici clinice ale KS sunt incluse în Tabelul 7-2. Concentrațiile plasmatice ale FSH și ale hormonului luteinizant (LH) sunt crescute la majoritatea pacienților cu 47,XXY (90% și respectiv 80%), iar testosteronul plasmatic este scăzut (50-75%), arătând insuficiența gonadală primară. Estradiolul este frecvent crescut din cauza stimulării cronice a celulelor Leydig de către LH și a aromatizării androstendionului în țesutul adipos; raportul crescut estradiol/testosteron determină ginecomastia. Pacienții cu forme de mozaicism ale KS au mai puține trăsături clinice severe, au testicule mai mari și uneori ating un grad de fertilitate spontană.

TRATAMENT Sindromul Klinefelter

Ginecomastia poate fi tratată prin reducție chirurgicală dacă reprezintă o cauză de îngrijorare (Cap. 8). Suplimentarea cu androgeni îmbunătățește virilizarea, libidoul, energia, hipofibrinoliza și mineralizarea osoasă la bărbații cu deficit de androgeni, dar uneori poate agrava ginecomastia (Cap. 8). Fertilitatea la bărbații cu oligospermie poate fi obținută prin fertilizare *in vitro* sau prin injectarea de spermă intracitoplasmatică (ICSI) după redobândirea spermatozoizilor prin tehnici de extracție a spermei din testicule. În centrele specializate, obținerea spermatozoizilor a fost făcută cu succes prin această tehnică la > 50% dintre bărbații cu KS cu mozaic normal. După ICSI și transfer embrionar, au fost obținute cu succes sarcini în 50% dintre cazuri. Riscul transmiterii acestei anomalii cromozomiale trebuie luat

TABELUL 7-2

CARACTERISTICI CLINICE ALE AFECȚIUNILOR CROMOZOMIALE ÎN DEZVOLTAREA SEXUALĂ

			ORGANE GENITALE		
AFECȚIUNE	**COMPLEMENT CROMOZOMIAL FRECVENT**	**GONADE**	**EXTERNE**	**INTERNE**	**DEZVOLTAREA SÂNILOR**
Sindromul Klinefelter	47,XXY sau 46,XY/47,XXY	Testicule hialinizate	Masculine	Masculine	Ginecomastie
	Caracteristici clinice				
	Testicule mici, azoospermie, pilozitate facială și axilară scăzută, libido scăzut, statură mare și lungime crescută a picioarelor, lungime mică a penisului, risc crescut de tumori mamare, boală tromboembolică, dificultăți de învățare, obezitate, diabet zaharat, vene varicoase				
Sindromul Turner	45,X sau 45,X/46,XX	Bandă gonadică sau ovar imatur	Feminine	Feminine hipoplazice	Feminine imature
	Caracteristici clinice				
	Nou-născut: limfedem, gât palmat, torace în scut, inserția joasă a liniei părului, malformații cardiace și coarctație de aortă, malformații de tract urinar și rinichi în potcoavă. Copilărie: statură mică, cubitus valgus, gât scurt, metacarpianul 4 scurt, unghii hipoplazice, micrognație, scolioză, otită medie și surditate neurosenzorială, ptoză și ambliopie, nevi multipli și formațiuni cheloide, boală tiroidiană autoimună, dificultăți în învățarea vizuală și spațială. Adult: falimentul pubertății și amenoree primară, hipertensiune arterială, obezitate, dislipidemie, intoleranță orală la glucoză scăzută și rezistență la insulină, boală tiroidiană autoimună, boală cardiovasculară, dilatarea radăcinii aortei, osteoporoză, boală inflamatorie intestinală, disfuncție hepatică cronică, risc crescut de cancer de colon, căderea părului.				
Disgenezie gonadică mixtă	45,X/46,XY	Testicule sau bandă gonadică	Variabile	Variabile	De obicei masculine
	Caracteristici clinice				
	Statură mică, risc crescut de tumori gonadale, câteva trăsături ale sindromului Turner				
ADS ovotesticular (hermafroditism adevărat)	46,XX/46,XY	Testicul și ovar sau ovotesticul	Variabile	Variabile	Ginecomastie
	Caracteristici clinice				
	Risc posibil crescut de tumori gonadale				

în considerare, astfel că este necesar screeningul înainte de implantare, deși rezultatele sunt mult mai rare decât a fost prezis.

SINDROMUL TURNER (DISGENEZIA GONADALĂ; 45,X)

Fiziopatologie

Aproximativ jumătate dintre indivizii cu sindrom Turner (TS) au cariotipul 45,X, cam 20% au mozaicism 45,X/46,XX, iar restul au anomalii structurale ale cromozomului X, cum ar fi fragmente de cromozom X, izocromozomi sau inele. Caracteristicile clinice ale TS rezultă din insuficiența de haplotip a mai multor gene de pe cromozomul X (de exemplu, statură mică homebox, *SHOX*). Oricum, genele rămase pot fi și ele afectate atunci când cromozomul X moștenit are origini parentale diferite.

Caracteristici clinice

TS se caracterizează prin benzi gonadice bilaterale, amenoree primară, statură mică și anomalii congenitale multiple la cei cu fenotip feminin. Afectează una dintre 2 500 de femei și este diagnosticat la vârste diferite în funcție de trăsăturile clinice dominante (Tabelul 7-2). Prenatal, un diagnostic al TS se face accidental după biopsia vilozităților coriale sau amniocenteză pentru alte cauze decât cea discutată, cum ar fi vârsta mamei. Descoperirile ecografice prenatale includ o translucență nucală crescută. Diagnosticul postnatal al TS trebuir luat în considerare la nou-născuții de sex feminin sau copiii cu limfedem, pliuri nucale, implantare joasă a liniei părului sau defecte cardiace stângi și la fetele cu insuficiență a creșterii de cauză necunoscută sau întârzierea pubertății. Deși o dezvoltare spontană a pubertății apare la maxim 30% dintre fetele cu TS (10%, 45,X; 30-40%, 45,X/46,XX) și 2% au menarhă, majoritatea covârșitoare

a femeilor cu TS dezvoltă insuficiență ovariană completă. Astfel, diagnosticul trebuie luat în considerare la toate femeile care se prezintă cu amenoree primară sau secundară și nivele crescute de gonadotropină.

TRATAMENT **Sindrom Turner**

Managementul fetelor și al femeilor cu TS necesită o abordare multidisciplinară din cauza posibilei implicări a mai multor organe. La momentul diagnosticului trebuie efectuată o evaluare detaliată cardiacă și renală. Indivizii cu defecte cardiace congenitale (DCC) (30%) (valvă aortică bicuspidă, 30-50%; coarctație de aortă, 30%; dilatare de rădăcină aortică, 5%) necesită urmărire pe termen lung de către un cardiolog experimentat, profilaxie cu antibiotice pentru proceduri chirurgicale sau stomatologice și examene imagistice seriate ale rădăcinii aortei, deoarece dilatarea progresivă a rădăcinii aortei este asociată cu un risc crescut de disecție de aortă. Cei diagnosticați cu malformații congenitale de tract urinar sau renale (30%) au risc de infecții de tract urinar, hipertensiune și nefrocalcinoză. Hipertensiunea arterială poate să apară independent de malformațiile cardiace și renale și trebuie monitorizată și tratată ca la pacienții cu hipertensiune esențială. Un clitoris mărit sau alte dovezi de virilizare demonstrează prezența de material cromozomial Y translocat, ascuns și se asociază cu un risc crescut de gonadoblastom, aparent ca o consecință a genelor cromozomiale Y diferite de SRY. Evaluarea regulată a funcției tiroidiene, a greutății, a dinților, a auzului, a vorbirii, a vederii și a problemelor educaționale trebuie efectuate în copilărie. Otita medie și afecțiunea urechii medii sunt răspândite în copilărie (50-85%), iar surditatea neurosenzorială devine din ce în ce mai frecventă odată cu avansarea în vârstă (70-90%). Hipotiroidismul autoimun (15-30%) poate apărea în copilărie, dar are o vârstă medie de debut în decada a treia. Consilierea despre creștere și problemele de fertilitate ar trebui oferită pe termen lung. Grupurile de sprijin între pacienți sunt active în toată lumea și au un rol de nepreţuit.

Tratamentul staturii mici la copiii cu TS rămâne o provocare, deoarece netratată, înălțimea finală depășește rar 150 cm la cei cu TS fără mozaicism 45,X. Dozele mari de hormon de creștere recombinant stimulează rata creșterii la copiii cu TS și poate fi folosit singur sau în combinație cu doze mici de anabolizant steroid nearomatizat – oxandrolon (până la 0,05mg/kg/zi) la un copil mai mare (> 9 ani). Chiar și așa, rezultatele finale ale creșterii sunt frecvent modeste (5-10 cm), iar răspunsul la tratamentul individualizat poate fi unul benefic. Fetițele cu dovezi de insuficiență gonadală necesită substituție estrogenică pentru a induce dezvoltarea sânilor și a uterului, a susține creșterea și pentru a menține mineralizarea osoasă. Majoritatea medicilor aleg în prezent să inițieze o terapie cu doze mici de estrogen (o zecime până la o optime din substituția la un adult) pentru a induce pubertatea la o vârstă apropiată de normal (aproximativ 12 ani). Dozele de estrogen sunt crescute treptat pentru a permite feminizarea într-o perioadă de 2-4 ani. Progesteronul este adăugat mai târziu pentru a regla sângerările de întrerupere, iar unele femei cu TS au reușit să aibă o sarcină după donarea de ovule sau fertilizare *in vitro*. Urmărirea pe termen lung a femeilor cu TS implică supravegherea atentă a substituției cu hormoni sexuali și a funcției reproductive, a mineralizării osoase, a funcției cardiace și a dimensiunilor rădăcinii aortei, a tensiunii arteriale, a greutății și a toleranței la glucoză, a profilului lipid și hepatic, a funcției tiroidiene și a auzului. Aceste servicii sunt furnizate de clinici specializate în TS în unele centre.

DISGENEZIA GONADALĂ MIXTĂ (45,X/46,XY)

Disgenezia gonadală mixtă rezultă în mod tipic din mozaicismul 45,X/46,XY. Fenotipul pacienților cu această afecțiune variază considerabil. Deși unii pacienți au un fenotip predominant feminin cu trăsături somatice de TS, benzi gonadice și structuri mülleriene, majoritatea indivizilor 45,X/46,XY au fenotip masculin și testicule, iar diagnosticul este pus accidental după amniocenteză sau în timpul investigațiilor pentru infertilitate. În practică, majoritatea copiilor care necesită evaluare au organe genitale ambigue și trăsături somatice variabile. Frecvent sexul de creștere atribuit este cel feminin (60%) dacă structurile uterine sunt prezente, gonadele sunt intraabdominale, iar dezvoltarea falică este deficitară. În astfel de situații, se practică gonadectomia pentru a preveni secreția ulterioară de androgeni și, astfel, dezvoltarea unui gonadoblastom (până la 25%). Indivizii crescuți ca bărbați au nevoie de chirurgie reconstructivă pentru hipospadias și îndepărtarea gonadelor disgenice, dacă acestea nu pot fi coborâte în scrot. Testiculele scrotale pot fi păstrate, dar necesită examinare regulată pentru a preveni dezvoltarea unei tumori. Biopsia pentru carcinom *in situ* este recomandată în adolescență, iar substituția cu testosteron poate fi necesară pentru a susține androgenizarea la pubertate. Posibilitatea unei înălțimi necorespunzătoare este mică.

ADS OVOTESTICULAR

ADS ovotesticular (denumit și hermafroditism adevărat) apare atunci când și ovarul, și testiculul – sau ovotestisul – se regăsesc la un individ. Din motive necunoscute, asimetria gonadală apare cel mai frecvent printr-un testicul pe partea dreaptă și un ovar pe partea stângă. Majoritatea indivizilor cu acest diagnostic au cariotip 46,XX, în special în Africa sub-sahariană. Un cariotip chimeric 46,XX/46,XY este mai puțin frecvent și are un fenotip variabil.

AFECȚIUNI ALE SEXULUI FENOTIPIC ȘI GONADAL

Caracteristicile clinice ale pacienților cu afecțiuni ale sexului fenotipic și gonadal sunt împărțite în bărbați 46,XY cu deficit de androgenizare (46,XY ADS) și femei 46,XX cu exces de adrogenizare (46,XX ADS) (Tabelul 7-1). Aceste afecțiuni acoperă un spectru de fenotipuri începând de la „fenotip feminin 46,XY" sau „masculin 46,XX" până la indivizi cu organe genitale ambigue.

ADS 46,XY (MASCULI CU DEFICIT DE ANDROGENI)

Hipoandrogenizarea fetilor 46,XY (numit și pseudohermafroditism) reflectă anomalii în producția și acțiunea androgenilor. Poate fi o consecință a dezvoltării testiculelor, a defectelor în sinteza androgenilor sau a rezistenței la testosteron și DHT (Tabelul 7-1).

Afecțiuni ale dezvoltării testiculelor

Disgenezia testiculară

Pacienții cu *disgenezie gonadală pură* (sau *completă*) (*sindromul Swyer*) au benzi gonadale, structuri mülleriene (din cauza secreției insuficiente de AMH/MIS) și absența completă a androgenizării. AMH/MIS seric este scăzut, iar răspunsul testosteronului la stimularea cu gonadotropină corionică umană (hCG) este slab. Pacienții cu disgenezie gonadală parțială (disgenezie testiculară) pot produce suficient MIS pentru a stopa dezvoltarea uterului și uneori testosteron suficient pentru androgenizare parțială. Disgenezia gonadală poate rezulta în urma mutațiilor sau a delețiilor genelor care promovează dezvoltarea testiculelor (*WT1*, *SF1*, *SRY*, *SOX9*, *DHH*, *ATRX*, *ARX*, *DMRT*) sau în urma duplicării locilor cromozomiali care conțin gene „antitesticulare" (de exemplu, *WNT4/RSPO1*, *DAX1*) (**Tabelul 7-3**). Printre acestea, delețiile sau mutațiile *SRY* și mutațiile heterozigote ale *SF1* (*NR5A1*) par a fi cele mai frecvente, dar totalizează < 25% dintre toate cazurile. Pot fi prezente manifestări clinice asociate, arătând roluri funcționale adiționale ale acestor gene. De exemplu, disfuncția renală apare la pacienții cu mutații specifice ale *WT1* (sindroamele Denys-Drash și Fraser), insuficiența suprarenaliană primară apare la unii pacienți cu mutații ale *SF1* și afecțiuni severe ale cartilajului (displazia campomelică) sunt caracteristicile clinice predominante ale mutației *SOX9*. Un istoric familial de ADS sau de insuficiență ovariană primară este important (de exemplu, *SF1/NR5A1*). Disgenezia testiculară intraabdominală trebuie îndepărtată pentru a preveni dezvoltarea unui neoplasm, iar estrogenul poate fi folosit pentru a induce apariția caracterelor sexuale secundare la indivizii 46,XY crescuți ca fiind de sex feminin. *Sindromul testiculelor absente (dispărute) (anorhie bilaterală)* arată regresul testiculelor în timpul dezvoltării. Etiologia este necunoscută, dar absența structurilor mülleriene indică secreția adecvată de AMH în viața intrauterină. Regresul precoce al testiculelor determină androgenizare incompletă în viața intrauterină, iar în cele mai multe cazuri, adrogenizarea organelor sexuale externe este fie normală, fie parțial afectată (de exemplu, penis mic, hipospadias). Acești indivizi pot fi ajutați prin proteze testiculare și ar trebui să primească substituție androgenică în adolescență.

Afecțiuni ale sintezei androgenilor

Defecte ale căii care reglează sinteza androgenilor (**Fig. 7-4**) determină androgenizare slabă a fetilor de sex masculin (Tabelul 7-1). Regresul müllerian nu este afectat, deoarece funcția celulelor Sertoli este păstrată.

Receptorul LH

Mutații ale receptorului LH (LHCGR) determină hipoplazia celulelor Leydig și deficit de androgeni. Defecte în sinteza sau funcția receptorului pentru LH exclud stimularea celulelor Leydig în viața intrauterină de către hCG, la fel și stimularea acestor celule de către LH mai târziu, de-a lungul gestației și în timpul perioadei neonatale. Ca urmare, sinteza de testosteron și DHT este insuficientă pentru o androgenizare normală a organelor genitale externe și interne, determinând astfel un spectru de fenotipuri care variază de la subandrogenizare completă până la micropenis, în funcție de severitatea mutației.

Căile enzimatice ale steroidogenezei

Mutațiile *proteinei reglatorii acute a steroidogenezei (StAR)* și ale *CYP11A1* afectează atât steroidogeneza suprarenaliană, cât și cea gonadală (Cap. 5). Indivizii afectați (46,XY) au de obicei debut precoce sever de insuficiență suprarenaliană cu pierdere de sare și fenotip feminin, deși au fost raportate forme mai ușoare cu debut tardiv. Defecte ale *3β-hidroxisteroid dehidrogenază tipul 2* (*HSD3β2*) determină de asemenea insuficiență suprarenaliană la cazurile grave, dar acumularea de dehidroepiandrosteron (DHEA) are un efect androgenizant slab, rezultând organe genitale ambigue și hipospadias. Pacienții cu CAH, din cauza deficitului de *17α-hidroxilază* (*CYP17*), suferă de hipoandrogenizare ușoară și dezvoltă hipertensiune și hipokalemie datorită efectelor puternice ale corticosteronului și 11-deoxicorticosteronului de a reține sare. Pacienții ce pierd complet funcția 17α-hidroxilazei au frecvent fenotip feminin, nu ajung la pubertate și au testicule inghinale și hipertensiune în adolescență. Unele mutații ale *CYP17* afectează selectiv 17,20-liazele, fără să altereze activitatea 17α-hidroxilazei, ducând astfel la hipoandrogenizare fără exces de mineralocorticoizi și hipertensiune. Mutațiile *oxidoreductazei P450* (*POR*) afectează mai multe enzime ale steroidogenezei, rezultând o androgenizare slabă și un aspect biochimic de deficit aparent combinat de 21-hidroxilază și 17α-hidroxilază, uneori având și anomalii scheletice (craniosinostoza Antley-Bixler). Defecte ale *17β-hidroxisteroid dehidrogenazei tipul 3* (*HSD17β3*) și ale *5α-reductazei tipul 2* (*SRD5A2*) interferează cu sinteza testosteronului și, respectiv, a DHT-ului. Aceste tulburări sunt caracterizate prin androgenizare minimă sau absentă în viața intrauterină, dar

TABELUL 7-3

CAUZE GENETICE SELECTATE DE HIPOANDROGENIZARE LA CARIOTIPUL MASCULIN (46,XY ADS)

GENA	EREDITATE	GONADE	UTER	ORGANE GENITALE EXTERNE	CARACTERISTICI ASOCIATE
Afecțiuni ale dezvoltării testiculelor					
WT1	AD	Disgenezie testiculară	+/–	Feminine sau ambigue	Tumoră Wilms, anomalii renale, tumori gonadale (WAGR, sindroamele Denys-Drash și Fraser)
CBX2	AD	Ovare	+	Feminine	
SF1	AR/AD	Disgenezie testiculară/disfuncția celulelor Leydig	+/–	Feminine sau ambigue	Insuficiență suprarenaliană primară; insuficiență ovariană primară la rudele de sex feminin (46,XX)
SRY	Y	Disgenezie testiculară sau ovotesticul	+/–	Feminine sau ambigue	
SOX9	AD	Disgenezie testiculară sau ovotesticul	+/–	Feminine sau ambigue	Displazie campomelică
DHH	AR	Disgenezie testiculară	+	Feminine	Neuropatie minifasciculară
ATRX	X	Disgenezie testiculară	–	Feminine sau ambigue	α-talasemie, întârzierea creșterii
ARX	X	Disgenezie testiculară	–	Masculine sau ambigue	Întârzierea creșterii, lisencefalie X-linkată
MAMLD1	X	Disgenezie testiculară/disfuncția celulelor Leydig	–	Hipospadias	
DAX1	dupXp21	Disgenezie testiculară	+/–	Feminine sau ambigue	
WNT4/RSPO1	dup1p35	Disgenezie testiculară	+	Ambigue	
Afecțiuni ale sintezei androgenilor					
LHR	AR	Testicule	–	Feminine, ambigue sau micropenis	Hipoplazia celulelor Leydig
DHCR7	AR	Testicule	–	Variabile	Sindromul Smith-Lemli-Opitz, facies grosolan, sindactilia degetelor doi-trei, insuficiența creșterii, întârzierea dezvoltării, anomalii cardiace și viscerale
StAR	AR	Testicule	–	Feminine sau ambigue	Hiperplazie suprarenaliană congenitală lipoidă (insuficiență suprarenaliană primară)
CYP11A1	AR	Testicule	–	Ambigue	Insuficiență suprarenaliană primară
HSD3b2	AR	Testicule	–	Ambigue	CAH, insuficiență suprarenaliană primară ± pierdere de sare, androgenizare parțială din cauza creșterii DHEA
CYP17	AR	Testicule	–	Feminine sau ambigue	CAH, hipertensiune din cauza creșterii corticosteronului și a 11-deoxicorticosteronului, excepție făcând deficiența izolată de 17,20 liaze
POR	AR	Testicule	–	Ambigue sau masculine	Caracteristici mixte de deficit de 21-hidroxilază și 17α hidroxilază/17,20 liaze, asociate uneori cu craniosinostoză Antley-Bixler
HSD17b3	AR	Testicule	–	Feminine sau ambigue	Androgenizare parțială la pubertate, creșterea raportului androstendion:testosteron
SRD5A2	AR	Testicule	–	Micropenis sau ambigue	Androgenizare parțială la pubertate, creșterea raportului androstendion/dihidrotestosteron
Afecțiuni ale acțiunii androgenilor					
Receptorul androgenic	X	Testicule	–	Feminine, ambigue, micropenis sau masculinev normale	Spectru fenotipic de la sindromul de rezistență completă la androgeni (organe genitale externe feminine) și rezistență parțială la androgeni (ambigue) până la organe genitale masculine normale și infertilitate

Abrevieri: AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv; ARX, aristaless related homeobox, X-linkat; ATRX, talasemie α, retard mintal pe X; CAH, hiperplazie congenitală suprarenaliană; *CYP11A1*, clivarea catenei laterale a colesterolului P450; *CYP17*, *17α-hidroxilază* și 17,20-liaze; DAX 1, sensibilitate la determinarea inversării sexului, hipoplazie congenitală suprarenaliană pe cromozomul X, gena 1; *DHCR7*, sterol 7 δ reductază; *DHH*, desert hedgehog; *HSD17b3*, 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 3; *HSD3b2*, 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 2; *LHR*, receptor LH; *POR*, oxidoreductaza P450; *SF1*, factor steroidogenetic 1; *SOX9*, gena HMG-box 9 legată de *SRY*; *SRD5A2*, 5α-reductază tip 2; *SRY*, gena legată de sex de pe cromozomul Y; StAR, proteina reglatorie acută a steroidogenezei; WAGR, tumoră Wilms, aniridie, anomalii genitourinare și retard mental, *WNT4*, site-ul 4 de integrare viral al tumorii la șoareci tip „wingless“; *WT1*, gena 1 legată de tumora Wilms.

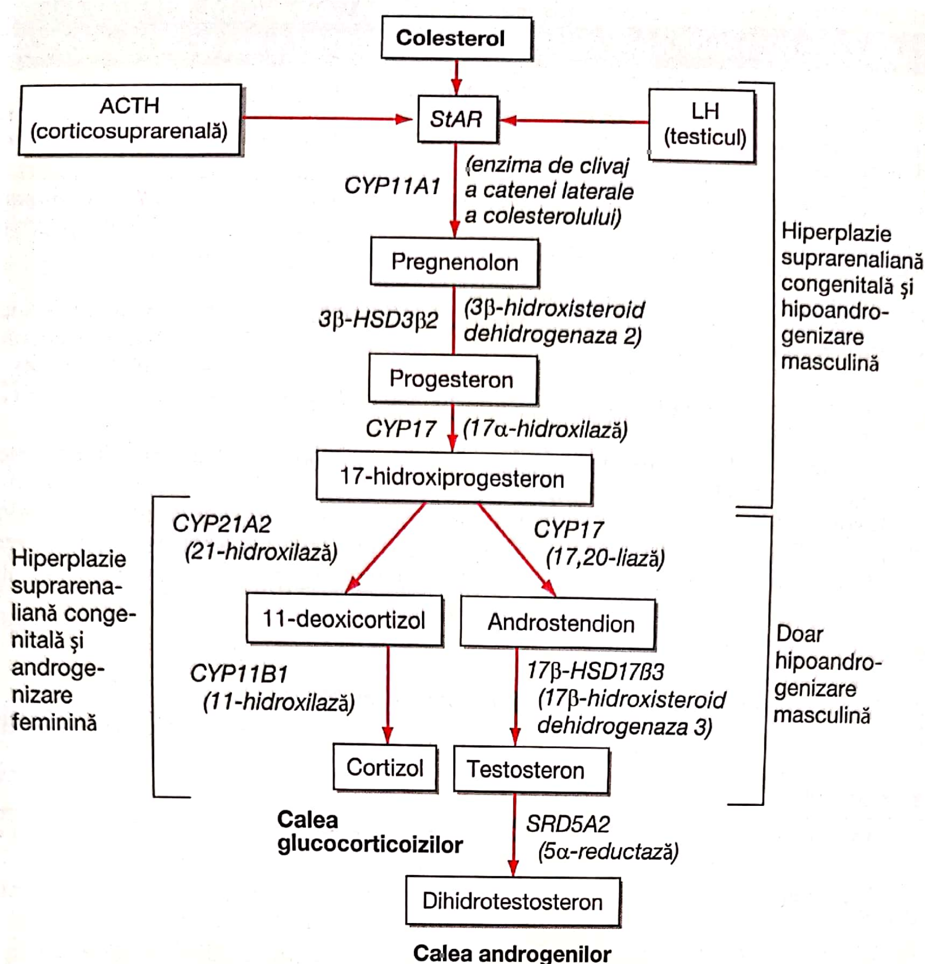


FIGURA 7-4

Schema simplificată a căilor de sinteză a glucocorticoizilor și a androgenilor. Defecte ale *CYP21A2* și *CYP11B1* determină șuntarea precursorilor steroidieni pe calea androgenilor, rezultând androgenizarea femeilor 46,XX. Testosteronul se sintetizează în celulele testiculare Leydig și este convertit în dihidrotestosteron în periferie. Defecte ale enzimelor implicate în sinteza androgenilor determină hipoandrogenizarea bărbaților 46,XY. *StAR*, proteina reglatorie acută a steroidogenezei. *(După E. Braunwald și colab. [ed.]: Harrison's Principles of Internal Medicine, ed. a 15-a. New York, McGraw-Hill, 2001.)*

poate apărea o dezvoltare a penisului în timpul adolescenței din cauza acțiunii altor enzime izoforme. Indivizii cu deficit de 5α-reductază tip 2 au structuri wolffiene normale și de obicei nu dezvoltă țesut mamar. La pubertate, creșterea testosteronului induce creșterea masei musculare și alte trăsături virilizante, în ciuda deficitului de DHT. Unii indivizi își schimbă sexul la pubertate, din feminin în masculin. Cu toate acestea, managementul acestei afecțiuni reprezintă o provocare. Unguentele cu DHT pot îmbunătăți creșterea falusului prepubertar la pacienții crescuți ca fiind de sex masculin. Gonadectomia înaintea adolescenței și substituția cu estrogeni la pubertate pot fi luate în considerare la indivizii crescuți ca fiind de sex feminin.

Anomalii ale acțiunii androgenilor

Sindromul rezistenței la androgeni

Mutația receptorului pentru androgeni (AR) cauzează rezistența la acțiunea androgenilor (testosteron, DHT) sau *sindromul insensibilității la androgeni* (AIS). AIS cuprinde un spectru de afecțiuni care implică cel puțin unul din 100 000 de indivizi 46,XY. Deoarece receptorul pentru androgeni se transmite X-linkat, doar copiii 46,XY vor fi afectați, în cazul în care mama este purtător. Indivizii XY cu *AIS complet* (numit și *sindromul feminizării testiculare*) au fenotip feminin, dezvoltare normală a sânilor (datorită aromatizării testosteronului), un vagin scurt, dar fără uter (producția de MIS este normală), pilozitatea axilară și pubiană este slab reprezentată, iar orientarea psihosexuală este de tip feminin. Nivelurile de gonadotropină și testosteron pot fi scăzute, normale sau crescute, în funcție de gradul de rezistență la androgeni și de contribuția estradiolului la feedbackul inhibitor al axei hipotalamo-hipofizo-gonadale. Nivelurile de AMH/MIS din copilărie sunt normale sau crescute. Majoritatea pacienților se prezintă cu hernie inghinală (care conține testiculele) în copilărie sau cu amenoree primară la vârsta de adult. Uneori se practică gonadectomia datorită riscului mic de malignizare și substituția cu estrogeni este prescrisă. O cale alternativă este reprezentată de păstrarea gonadelor in situ până când dezvoltarea sânilor este

completă. Utilizarea gradată a dilatatoarelor în adolescență este de obicei suficientă pentru a dilata vaginul și a permite efectuarea unui act sexual.

AIS parțial (sindromul Reifenstein) apare în urma unor mutații mai puțin severe ale receptorului AR. Pacienții prezintă în copilărie hipospadias perineoscrotal, testicule mici și necoborâte și ginecomastie la pubertate. Indivizii crescuți ca băieți necesită corecția hipospadiasului în copilărie și reducerea țesutului mamar la vârsta de adult. Suplimentele de testosteron îmbunătățesc rar androgenizarea semnificativ, având în vedere că testosteronul endogen este deja crescut. Pacienții cu hipoandrogenizare mai importantă prezintă clitoris mărit și fuziunea labiilor, putând fi crescuți ca fete. Managementul chirurgical și psihosexual la acești pacienți este complex și necesită implicarea activă a părinților și a pacientului în perioadele de creștere. Azoospermia și infertilitatea masculină au fost, de asemenea, descrise în asociere cu pierderea ușoară a funcției receptorului pentru androgeni prin mutații.

ALTE AFECȚIUNI ALE BĂRBAȚILOR 46,XY

Sindromul persistenței ductului Müller reprezintă prezența uterului la un bărbat care în rest este normal. Acest sindrom rezultă în urma mutației AMH sau a receptorului său (AMHR2). Uterul poate fi scos, dar trebuie evitată afectarea vaselor deferente. Hipospadiasul izolat apare la unul din 200 de bărbați și se tratează chirurgical. Majoritatea cazurilor sunt idiopatice, deși dovezile de hipospadias penoscrotal, dezvoltare falică slabă și/sau criptorhidism bilateral necesită investigații pentru o afecțiune a dezvoltării sexuale subiacentă (de exemplu, digenezie gonadală parțială, ușor defect al acțiunii testosteronului sau chiar forme severe de 46,XX CAH). Testiculul necoborât unilateral (criptorhidism) afectează peste 3% dintre băieții nou-născuți. Trebuie luată în considerare orhidopexia atunci când testiculul nu a coborât până la vârsta de 6-9 luni. Criptorhidismul bilateral apare mai rar și atunci când e diagnosticat trebuie să ridice suspiciunea de deficit de gonadotropină sau ADS. Un mic număr de pacienți cu criptorhidism pot avea mutații ale genei insulin-like 3 (*INSL3*) sau ale receptorului său LGR8 (cunoscut și sub numele de *GREAT*) care mediază coborârea normală a testiculului. Testiculul ascendent este recunoscut din ce în ce mai mult ca o afecțiune distinctă și pentru care managementul este încă neclar. Asociațiile de sindroame și retardul de creștere intrauterin apar relativ frecvent în asociere cu funcția anormală a testiculelor sau alterarea răspunsului țesuturilor la acțiunea sa, dar etiologia care stă la baza acestor afecțiuni este încă necunoscută.

ADS 46,XX (FEMEI ANDROGENIZATE)

Androgenizarea anormală a femeilor (numită în trecut pseudohermafroditism feminin) apare când gonada (ovarul) conține material testicular secretor de androgeni sau după o expunere prelungită la androgeni, care are de obicei origine suprarenaliană (Tabelul 7-1).

ADS 46,XX testicular/ ovotesticular

Țesutul testicular se poate dezvolta în cadrul ADS testicular 46,XX (bărbați 46,XX) după translocarea *SRY*, duplicarea *SOX9* sau a defectelor *RSPO1* (**Tabelul 7-4**).

Expunerea prelungită la androgeni

Deficitul de 21-hidroxilază (hiperplazia congenitală suprarenaliană)

Forma clasică a deficitului de 21-hidroxilază (21-OHD) este cea mai frecventă cauză a CAH (Cap. 5). Are o incidență de 1 la 10000-15000 de persoane și este cea mai cunoscută cauză de androgenizare la femeile 46,XX (Tabelul 7-4). Indivizii afectați sunt homozigoți sau heterozigoți compuși pentru mutații severe ale enzimei 21-hidroxilază (*CYP21A2*). Această mutație determină un blocaj în calea sintezei mineralocorticoide și glucocorticoide în suprarenală, crescând astfel 17-hidroxiprogesteronul și derivând precursorii steroidieni pe calea sintezei androgenilor (Fig. 7-4). Insuficiența glucocorticoidă determină creșterea compensatorie a adrenocorticotropinei (ACTH) rezultând hiperplazie suprarenaliană și sinteză suplimentară de recursori steroizi aproape de blocajul enzimatic. Sinteza crescută de androgeni în viața intrauterină determină androgenizarea fătului de sex feminin în primul trimestru. La naștere se observă organe genitale ambigue cu grade variate de clitoris mărit și fuziune a labiilor. Producția excesivă de androgeni determină pubertate precoce, independentă de gonadotropină la bărbații cu 21-OHD.

Forma de 21-OHD cu *pierdere de sare* apare în urma unui deficit sever de glucocorticoizi și mineralocorticoizi. O criză a pierderii de sare se manifestă de obicei între zilele 7 și 21 de viață și este un eveniment amenințător de viață care necesită resuscitare urgentă cu fluide și tratament cu steroizi. Astfel, diagnosticul de 21-OHD trebuie luat în considerare la orice nou-născut cu organe genitale ambigue și gonade nepalpabile bilateral. Băieții cu 21-OHD (46,XY) nu au anomalii genitale la naștere, dar sunt la fel de susceptibili să dezvolte insuficiență suprarenaliană și crize cu pierdere de sare.

Femeile cu forma 21-OHD cu virilizare clasică simplă se prezintă, de asemenea, cu ambiguitate genitală. Au o biosinteză scăzută de cortizol, dar nu au pierdere de sare. Pacienții cu 21-OHD neclasic produc cantități normale de cortizol și aldosteron, dar cu prețul unui exces de androgeni. Hirsutismul (60%), oligomenoreea (50%) și acneea (30%) sunt cele mai frecvente trăsături la prezentare. Este una dintre cele mai frecvente afecțiuni recesive la oameni, cu o incidență de 1 la 100-500 de persoane la mai multe populații și de 1 la 27 la evreii Ashkenazi cu origine est-europeană.

Caracteristicile biochimice ale 21-OHD cu pierdere acută de sare sunt: hiponatremia, hiperkaliemia, hipoglicemia, nivelul cortizolului și al aldosteronului scăzut și 17-hidroxiprogesteron, ACTH și activitatea reninei plasmatice crescute. Diagnosticul presimptomatic al 21-OHD clasic



TABELUL 7-4

CAUZE GENETICE SELECTATE DE ANDROGENIZARE LA CARIOTIPUL FEMININ (ADS 46,XX)

GENA	EREDITATE	GONADE	UTER	ORGANE GENITALE EXTERNE	CARACTERISTICI ASOCIATE
ADS testicular/ovotesticular					
SRY	Translocație	Testicul sau ovotesticul	–	Masculine sau ambigue	
SOX9	dup17q24	Necunoscute	–	Masculine sau ambigue	
RSPO1	AR	Testicul sau ovotesticul	±	Masculine sau ambigue	Hiperkeratoză palmară plantară, carcinom tegumentar cu celule scuamoase
WNT4	AR	Testicul sau ovotesticul	–	Masculine sau ambigue	Sindrom SERKAL (disgenezie renală, suprarenală și hipoplazie pulmonară)
Sinteză crescută de androgeni					
HSD3b2	AR	Ovare	+	Clitoris mare	CAH, insuficiență suprarenaliană primară, ușoară androgenizare din cauza creșterii DHEA
CYP21A2	AR	Ovare	+	Ambigue	CAH, spectru fenotipic de la formele severe cu pierdere de sare asociate cu insuficiență suprarenaliană la formele simple de virilizare cu funcție suprarenaliană compensată, creșterea 17-hidroxiprogesteronului
POR	AR	Ovare	+	Ambigue sau feminine	Caracteristici mixte de deficit de 21-hidroxilază și deficit de 17α-hidroxilază/17,20 liaze, uneori asociate cu craniosinostoza Antley-Bixler
CYP11B1	AR	Ovare	+	Ambigue	CAH, hipertensiune arterială cauzată de creșterea 11-deoxicortizolului și a 11-deoxicorticosteronului
CYP19	AR	Ovare	+	Ambigue	Virilizare maternă în timpul sarcinii, absența dezvoltării sânilor la pubertate
Receptorul pentru glucocorticoizi	AR	Ovare	+	Ambigue	Creșterea ACTH, a 17-hidroxiprogesteronului și a cortizolului; testul supresiei la dexametazonă este negativ

Abrevieri: ACTH, adrenocorticotropină; AR, autozomal recesiv; CAH, hiperplazie congenitală de suprarenală; *CYP11B1*, 11β-hidroxilază, *CYP19*, aromataza; *CYP21A2*, 21-hidroxilaza; ADS, afecțiuni ale dezvoltării sexuale; *HSD3b2*, 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza tip 2; POR, P450 oxidoreductaza; *RSPO1*, Rspondina 1; *SOX9*, gena 9 HMG-box legată de *SRY*; *SRY*, gena legată de sex de pe cromozomul Y.

se face acum în multe centre prin teste de screening neonatal pentru creșterea 17-hidroxiprogesteronului. În majoritatea cazurilor, 17-hidroxiprogesteronul este crescut mult. La adulți, testarea 17-hidroxiprogesteronului după stimularea cu ACTH la 0 și 30 de minute poate fi folositoare pentru determinarea formei neclasice de 21-OHD și heterozigoților (Cap. 5).

TRATAMENT **Hiperplazia congenitală de suprarenale**

Crizele cu pierdere acută de sare necesită resuscitare cu fluide, hidrocortizon i.v. și corecția hipoglicemiei. Odată ce pacientul este stabilizat, glucocorticoizii trebuie administrați pentru a corecta insuficiența de cortizol și pentru a supresa stimularea ACTH, și astfel pentru prevenirea unei virilizări ulterioare, a maturării rapide a scheletului și a dezvoltării de ovare polichistice. În mod obișnuit, hidrocortizonul (10-15 mg/m² pe zi divizat în trei doze) este folosit în copilărie cu scopul de a inhiba parțial 17-hidroxiprogesteronul (100 - < 1 000 ng/dL). Scopul tratamentului este de a folosi doza cea mai mică de glucocorticoizi care inhibă în mod corespunzător producția suprarenaliană de androgeni, însă fără să determine semne ale excesului de glucocorticoizi, precum încetinirea creșterii sau obezitatea. Afecțiunile asociate cu pierdere de sare sunt tratate prin substituție cu mineralocorticoizi. Nou-născuții au de obicei nevoie de suplimente cu sare în primul an de viață. Activitatea reninei plasmatice și electroliții sunt folosiți pentru a monitoriza substituția cu mineralocorticoizi. Unii pacienți cu 21-OHD

forma simplă cu virilizare beneficiază şi ei de substituţia cu mineralocorticoizi. Noi abordări terapeutice precum antiandrogenii şi inhibitorii de aromatază (pentru a bloca închiderea prematură a epifizelor) sunt încă în evaluare. Pacienţii şi părinţii acestora trebuie avertizaţi asupra nevoilor de doze crescute de steroizi în cursul bolii, iar pacienţii ar trebui să poarte sisteme de alertă medicale.

Adolescenţii mai mari şi adulţii sunt adeseori trataţi cu prednisolon sau dexametazonă seara pentru a obţine o supresie mai completă a ACTH. Dozele de steroizi trebuie ajustate în funcţie de necesarul individual, deoarece excesul terapeutic determină creştere ponderală, hipertensiune arterială şi poate afecta turn-overul osos. Androstendionul şi testosteronul pot fi de folos în determinarea controlului pe termen lung a terapiei, având o fluctuaţie mai mică decât 17-hidroxiprogesteronul. Necesarul de mineralocorticoizi scade de obicei la adulţi, iar dozele trebuie reduse pentru a evita hipertensiunea arterială. În cazurile foarte grave, a fost recomandată suprarenalectomia, dar există riscul chirurgical şi cel al insuficienţei suprarenaliene totale.

Fetele cu androgenizare genitală importantă din cauza formei clasice de 21-OHD ajung de obicei la reconstrucţie vaginală şi micşorarea clitorisului (menţinând glandele şi inervaţia), dar perioada optimă pentru aceste intervenţii este încă dezbătută, având în vedere că este nevoie de acordul pacientei pentru aceste intervenţii. Pentru chirurgia asupra clitorisului pragul de vârstă este mai mare în unele centre, deoarece abilitatea de a simţi şi de a avea orgasm poate fi afectată pe termen lung, dar rezultate pe termen lung ale noilor tehnici sunt încă necunoscute. Dacă intervenţia chirurgicală se practică în perioada de nou-născut, o intervenţie de revizie sau dilatări vaginale regulate pot fi necesare în adolescenţă sau la vârsta de adult, iar suportul psihologic, cât şi consilierea psihosexuală pe termen lung sunt şi ele indicate. Femeile cu 21-OHD dezvoltă frecvent ovare polichistice şi au o fertilitate scăzută, mai ales atunci când controlul este prost. Fecundarea poate fi obţinută la 90% dintre femei, dar inducerea ovulaţiei (sau chiar suprarenalectomia) este frecvent necesară. Dexametazona trebuie evitată în timpul sarcinii. Bărbaţii cu 21-OHD slab controlat pot avea resturi testiculare în suprarenale şi au riscul de infertilitate scăzută. Tratamentul prenatal al 21-OHD prin administrarea de dexametazonă mamelor este încă în evaluare. Oricum, tratamentul mamei şi al copilului trebuie început ideal înainte de 6-7 săptămâni; efectele pe termen lung ale expunerii prenatale la dexametazonă asupra dezvoltării fetale sunt în evaluare.

Tratamentul altor forme de CAH include substituţie mineralocorticoidă şi glucocorticoidă pentru formele care se asociază cu pierdere de sare (de exemplu, *StAR, CYP11A1, HSD3β2*), inhibiţia ACTH-ului cu glucocorticoizi în afecţiunile asociate cu hipertensiune (de exemplu, *CYP17, CYP11B1*) şi substituţie adecvată cu hormoni sexuali în adolescenţă şi la adulţi atunci când este necesar.

Alte cauze

Sinteza crescută de androgeni poate apărea şi în CAH din cauza defectelor *POR*, *11β-hidroxilazei (CYP11B1)* şi ale *3β-hidroxisteroid dehidrogenazei tip 2 (HSD3β2)* şi în mutaţiile genelor care codează *aromataza (CYP19)* şi receptorul glucocorticoid. Expunerea crescută la androgeni în viaţa intrauterină apare în cadrul tumorilor virilizante materne sau în ingestia de compuşi androgenici.

ALTE BOLI CARE AFECTEAZĂ FEMEILE 46,XX

Absenţa congenitală a vaginului apare în asociaţie cu *agenezia mülleriană* sau *hipoplazia* ca parte a sindromului Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) (determinat rar de mutaţii ale *WNT4*). Diagnosticul trebuie luat în considerare la femeile fenotipic normale, dar cu amenoree primară. Caracteristicile asociate includ anomalii renale (agenezie) şi de coloană cervicală.

CONSIDERAŢII GLOBALE



Abordarea unui copil sau a unui adolescent cu organe genitale ambigue sau alte ADS necesită o sensibilitate culturală, deoarece conceptele legate de sex şi gen variază în toată lumea. ADS genetice rare apar mai frecvent în anumite populaţii (de exemplu, *5β-eeductaza de tip 2* în Republica Dominicană). Forme diferite de CAH arată variabilitatea etnică şi geografică. În multe ţări, testele biochimice specifice pot să nu fie disponibile, iar accesul la intervenţiile chirurgicale recomandate poate fi limitat.

CAPITOLUL 8

AFECȚIUNI ALE TESTICULELOR ȘI ALE SISTEMULUI REPRODUCĂTOR MASCULIN

Shalender Bhasin ■ J. Larry Jameson

Sistemul reproducător masculin reglează diferențierea sexuală, virilizarea și schimbările hormonale care însoțesc pubertatea, ducând în cele din urmă la spermatogeneză și fertilitate. Celulele Leydig ale testiculului produc testosteron sub influența hormonilor pituitari – hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculo-stimulant (FSH) –, iar celulele germinale sunt hrănite de celulele Sertoli pentru a se divide, diferenția și matura în spermă. În timpul dezvoltării embrionare, testosteronul și dihidrotestosteronul (DHT) induc formarea ductului wolffian și virilizarea organelor genitale externe. Pe perioada pubertății, testosteronul stimulează creșterea somatică și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare. La adulți, testosteronul este necesar pentru spermatogeneză, stimularea libidoului, funcția sexuală normală și menținerea masei musculare și osoase. Acest capitol se concentrează asupra fiziologiei testiculelor și a afecțiunilor asociate cu o producție scăzută de androgeni, care poate fi determinată de un deficit de gonadotropină sau disfuncție testiculară primară. O gamă largă de formule de testosteron permit acum o substituție mai apropiată de cea fiziologică. Infertilitatea apare la 5% dintre bărbați și răspunde din ce în ce mai mult la substituția hormonală sau la tehnicile de transfer ale spermei. Pentru alte discuții despre disfuncții sexuale, afecțiuni ale prostatei și cancer testicular, vezi Cap. 15 și respectiv 9.

DEZVOLTAREA ȘI STRUCTURA TESTICULELOR

Testiculul fetal se dezvoltă din gonada nediferențiată în funcție de expresia unei cascade genetice inițiate de către SRY (gena legată de sex de pe cromozomul Y) (Cap. 7). SRY induce diferențierea celulelor Sertoli, care înconjoară celulele germinale și împreună cu celulele musculare peritubulare formează cordoanele testiculare ce devin mai târziu tubuli seminiferi. Celulele fetale Leydig și celulele endoteliale *migrează* la nivelul gonadei din mezonefrosul adiacent, dar la fel pot proveni și din celulele interstițiale care se află între cordoanele testiculare. Celulele Leydig produc testosteron care susține creșterea și diferențierea structurilor ductelor wolffiene ce vor forma epididimul, vasele deferente și veziculele seminale. Testosteronul este de asemenea convertit în DHT (vezi mai jos), care induce formarea prostatei și a organelor genitale externe, incluzând penisul, uretra și scrotul. Coborârea testiculului prin canalul inghinal este controlată în mare parte de producția de factor insulin-like tip 3 produs de celulele Leydig (INSL3), factor care acționează prin receptorul numit LGR8 (proteina G bogată în părți de leucină repetitive cuplată cu receptorul 8 cunoscut și ca GREAT: receptorul proteinei G care afectează coborârea testiculului). Celulele Sertoli produc substanța inhibitoare mülleriană (MIS), care determină regresia structurilor mülleriene, incluzând trompele uterine, uterul și segmentul superior al vaginului.

DEZVOLTAREA PUBERTALĂ NORMALĂ MASCULINĂ

Deși în mod normal *pubertatea* se referă la maturizarea axului reproductiv și dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, ea implică un răspuns coordonat din partea mai multor sisteme hormonale ce includ glanda suprarenală și axa hormonului de creștere (GH) (**Fig. 8-1**). Dezvoltarea caracterelor sexuale secundare este inițiată de *adrenarhă*, ce apare de obicei între 6 și 8 ani, atunci când glandele suprarenale încep să producă cantități mari de androgeni din zona reticulară, originea primară a producției de dehidroepiandrosteron (DHEA). Maturizarea sexuală este un proces accelerat de activarea axei hipotalamo-hipofizare și de secreția de hormon eliberator al gonadotropinei (GnRH). Generarea pulsatilă de GnRH la nivelul hipotalamusului este activă de-a lungul vieții fetale și în copilăria precoce,

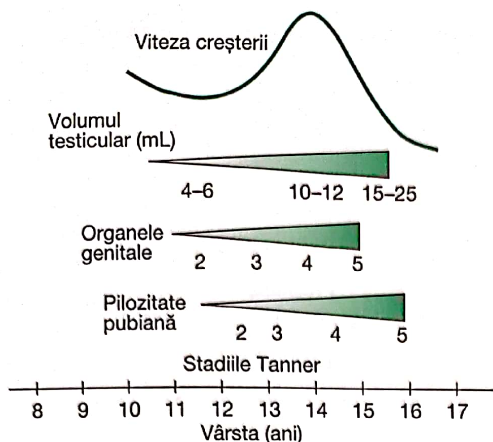


FIGURA 8-1
Evenimentele pubertare la băieți. Ratele de maturizare sexuală pentru organele genitale externe și pilozitatea pubiană împărțite în patru stadii. *(După W. A. Marshall, J. M. Tanner: Arch Dis Child 45:13, 1970.)*

apoi este blocată până în primele stadii ale pubertății printr-un stop realizat de acțiunea inhibitorie a glutamatului, acidului gama-amino-butiric (GABA) și a neuropeptidului Y. Deși căile care inițiază reactivarea generării pulsatile a GnRH la debutul pubertății nu au fost elucidate, dovezile susțin implicarea GPR54, un receptor cuplat cu o proteină G ce leagă un ligand endogen, kisspeptina. Indivizii cu mutații ale GRP54 nu intră în perioada pubertară, iar experimentele la primate au demonstrat că introducerea kisspeptinei este suficientă pentru a induce pubertatea prematur. Semnalizarea prin kisspeptină joacă un rol important în medierea acțiunii de feedback a steroizilor sexuali asupra secreției de gonadotropină și în reglarea tempoului de maturare sexuală la pubertate. Leptina, un hormon produs de celulele adipoase, are un rol permisiv în ceea ce privește refacerea secreției de GnRH la debutul pubertății, de aceea indivizii care au deficit de leptină nu intră nici ei în pubertate (Cap. 16).

Primele stadii ale pubertății sunt caracterizate prin valuri de creștere nocturnă ale LH și ale FSH. Creșterea testiculelor este de obicei primul semn al pubertății, reflectând o creștere a volumului tubilor seminiferi. Nivelurile crescute de testosteron determină îngroșarea vocii și accelerarea creșterii musculare. Conversia testosteronului în DHT duce la creșterea organelor genitale externe și a pilozității pubiene. DHT stimulează, de asemenea, creșterea prostatei și a pilozității faciale și inițiază recesul liniei părului temporal. Creșterea bruscă apare la un volum testicular de 10-12mL. GH-ul crește în primele stadii ale pubertății și este stimulat pe de-o parte de creșterea steroizilor gonadali. GH-ul crește nivelul de factor de creștere I insulin-like (IGF-I) care stimulează creșterea liniară a oaselor. Expunerea pubertară prelungită la steroizii gonadali (în principal estradiol) determină în final închiderea epifizelor și limitează creșterea osoasă ulterioară.

REGLAREA FUNCȚIEI TESTICULARE

REGLAREA AXEI HIPOTALAMO-HIPOFIZO-TESTICULARE LA BĂRBAȚII ADULȚI

GnRH-ul hipotalamic reglează producția gonadotropinelor hipofizare LH și FSH (Fig. 8-2). GnRH-ul este eliberat în pulsuri discrete la aproximativ fiecare două ore, rezultând astfel pulsuri corespunzătoare de LH și FSH. Aceste pulsuri hormonale în dinamică sunt răspunzătoare pentru variațiile mari ale LH și ale testosteronului, chiar la același individ. LH acționează în primul rând pe celulele Leydig pentru a stimula sinteza de testosteron. Controlul

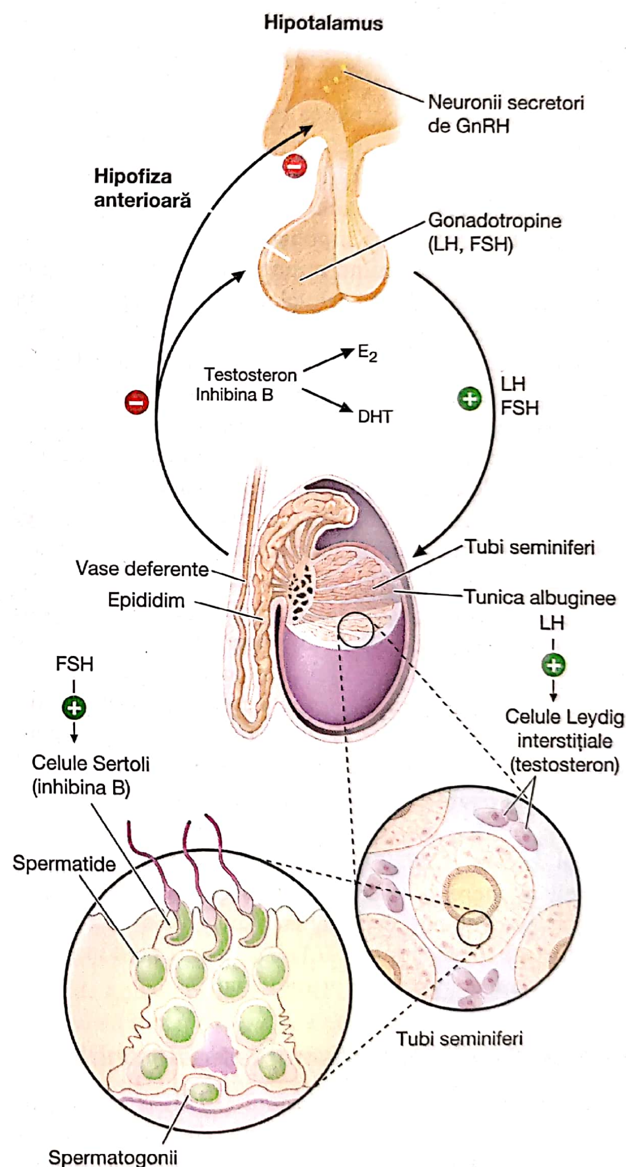


FIGURA 8-2
Axa gonadotropinelor hipofizare umane, structura testiculelor, tubii seminiferi. E_2, 17β-estradiol; DHT, dihidrotestosteron.

de reglare a sintezei androgenilor este mediat de feedback-ul făcut de estrogen și testosteron atât pe hipotalamus, cât și pe glanda pituitară. FSH acționează pe celulele Sertoli pentru a regla spermatogeneza, iar produșii secretați de celulele Sertoli, cum ar fi inhibina B, au ca acțiune inhibarea selectivă a FSH-ului pituitar. În pofida acestor căi de reglare oarecum diferite ale celulelor Leydig și Sertoli, funcția testiculului este integrată la mai multe niveluri: GnRH reglează ambele gonadotropine; spermatogeneza necesită niveluri mari de testosteron; numeroase interacțiuni paracrine între celulele Leydig și Sertoli sunt necesare unei funcționări normale a testiculului.

CELULELE LEYDIG: SINTEZA ANDROGENILOR

LH-ul se leagă de receptorul său cu șapte domenii transmembranare cuplat cu proteina G pentru a activa calea AMP-ului ciclic. Stimularea receptorilor de LH induce exprimarea proteinei reglatorii acute a steroidogenezei (StAR) împreună cu alte câteva enzime ale steroidogenezei implicate în sinteza de androgeni. Mutațiile receptorului pentru LH determină hipoplazia celulelor Leydig sau agenezia acestora, subliniind importanța acestei căi pentru funcționarea și dezvoltarea celulelor Leydig. Etapa de limitare a procesului de sinteză a testosteronului este reprezentată de livrarea colesterolului de către proteina StAR către membrana mitocondrială internă. Receptorul benzodiazepinic periferic, o proteină mitocondrială care leagă colesterolul, este tot un reglator acut al steroidogenezei celulelor Leydig. Cele cinci etape enzimatice majore implicate în sinteza testosteronului sunt schematizate în Fig. 8-3. După transportul colesterolului în mitocondrie, formarea pregnenolonului de către CYP11A1 (enzima de clivare a catenei laterale) reprezintă o etapă enzimatică limitantă. Reacțiile 17α-hidroxilazei și ale 17,20 liazelor sunt catalizate de o singură enzimă, CYP17; modificarea posttranslațională (fosforilare) a acestei enzime și prezența cofactorilor enzimatici specifici conferă activității 17,20-liazelor selectivitate pentru zona reticulară a glandei suprarenale și pentru testicul. Testosteronul poate fi convertit în DHT, care are o potență mai mare, de către 5α-reductază sau poate fi aromatizat la estradiol de către CYP19 (aromataza). Au fost descrise două izoforme ale steroid 5α-reductazei, SRD5A1 și SRD5A2; toți indivizii cunoscuți cu trăsături clinice ale deficitului de 5α-reductază au mutații ale SRD5A2, formă predominantă la nivelul prostatei și la nivel tegumentar.

Transportul și metabolismul testosteronului

La bărbați, 95% din testosteronul circulant este rezultatul producției testiculelor (3-10 mg/zi). Secreția directă a testosteronului din glanda suprarenală și conversia periferică a androstendionului în testosteron totalizează încă 0,5 mg/zi de testosteron. Doar o cantitate mică de DHT (70 μg/zi) este secretată direct de testicul; majoritatea DHT circulant este derivat din conversia periferică a testosteronului. Mare parte din producția zilnică de estradiol (aproximativ 45 μg/zi) la bărbați provine din conversia periferică a testosteronului și a androstendionului, mediată de aromatază.

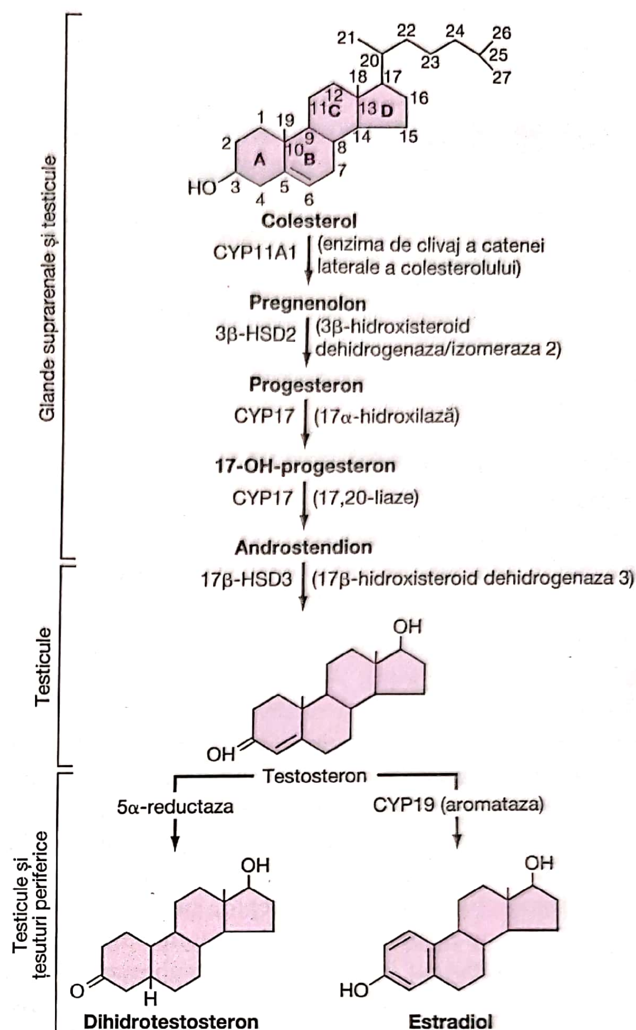


FIGURA 8-3
Calea biochimică a conversiei 27-carbon sterol-colesterolului în androgeni și estrogeni.

Testosteronul circulant este legat de două proteine plasmatice: globulina care leagă hormonul sexual (SHBG) și albumina (Fig. 8-4). SHBG leagă testosteronul cu o afinitate mai mare decât albumina. Doar 0,5-3% din testosteron este nelegat. Conform ipotezei „hormonilor liberi", doar fracția nelegată este biologic activă; oricum, hormonul legat de albumină disociază ușor în capilare și poate fi biologic activ. Concentrațiile de SHBG sunt scăzute de androgeni, obezitate, diabet zaharat, insulină și sindromul nefrotic. În schimb, administrarea de estrogeni, hipertiroidismul, multe boli inflamatorii intestinale și vârsta se asociază cu concentrații mari de SHBG.

Testosteronul este metabolizat predominant la nivelul ficatului, deși o parte este degradat și la nivelul țesutului periferic, mai ales în prostată și tegument. În ficat, testosteronul este convertit la androsteron, etiocolanolonă, DHT

de reglare a sintezei androgenilor este mediat de feedback-ul făcut de estrogen și testosteron atât pe hipotalamus, cât și pe glanda pituitară. FSH acționează pe celulele Sertoli pentru a regla spermatogeneza, iar produșii secretați de celulele Sertoli, cum ar fi inhibina B, au ca acțiune inhibarea selectivă a FSH-ului pituitar. În pofida acestor căi de reglare oarecum diferite ale celulelor Leydig și Sertoli, funcția testiculului este integrată la mai multe niveluri: GnRH reglează ambele gonadotropine; spermatogeneza necesită niveluri mari de testosteron; numeroase interacțiuni paracrine între celulele Leydig și Sertoli sunt necesare unei funcționări normale a testiculului.

CELULELE LEYDIG: SINTEZA ANDROGENILOR

LH-ul se leagă de receptorul său cu șapte domenii transmembranare cuplat cu proteina G pentru a activa calea AMP-ului ciclic. Stimularea receptorilor de LH induce exprimarea proteinei reglatorii acute a steroidogenezei (StAR) împreună cu alte câteva enzime ale steroidogenezei implicate în sinteza de androgeni. Mutațiile receptorului pentru LH determină hipoplazia celulelor Leydig sau agenezia acestora, subliniind importanța acestei căi pentru funcționarea și dezvoltarea celulelor Leydig. Etapa de limitare a procesului de sinteză a testosteronului este reprezentată de livrarea colesterolului de către proteina StAR către membrana mitocondrială internă. Receptorul benzodiazepinic periferic, o proteină mitocondrială care leagă colesterolul, este tot un reglator acut al steroidogenezei celulelor Leydig. Cele cinci etape enzimatice majore implicate în sinteza testosteronului sunt schematizate în **Fig. 8-3**. După transportul colesterolului în mitocondrie, formarea pregnenolonului de către CYP11A1 (enzima de clivare a catenei laterale) reprezintă o etapă enzimatică limitantă. Reacțiile 17α-hidroxilazei și ale 17,20 liazelor sunt catalizate de o singură enzimă, CYP17; modificarea posttranslațională (fosforilare) a acestei enzime și prezența cofactorilor enzimatici specifici conferă activității 17,20-liazelor selectivitate pentru zona reticulară a glandei suprarenale și pentru testicul. Testosteronul poate fi convertit în DHT, care are o potență mai mare, de către 5α-reductază sau poate fi aromatizat la estradiol de către CYP19 (aromataza). Au fost descrise două izoforme ale steroid 5α-reductazei, SRD5A1 și SRD5A2; toți indivizii cunoscuți cu trăsături clinice ale deficitului de 5α-reductază au mutații ale SRD5A2, formă predominantă la nivelul prostatei și la nivel tegumentar.

Transportul și metabolismul testosteronului

La bărbați, 95% din testosteronul circulant este rezultatul producției testiculelor (3-10 mg/zi). Secreția directă a testosteronului din glanda suprarenală și conversia periferică a androstendionului în testosteron totalizează încă 0,5 mg/zi de testosteron. Doar o cantitate mică de DHT (70 μg/zi) este secretată direct de testicul; majoritatea DHT circulant este derivat din conversia periferică a

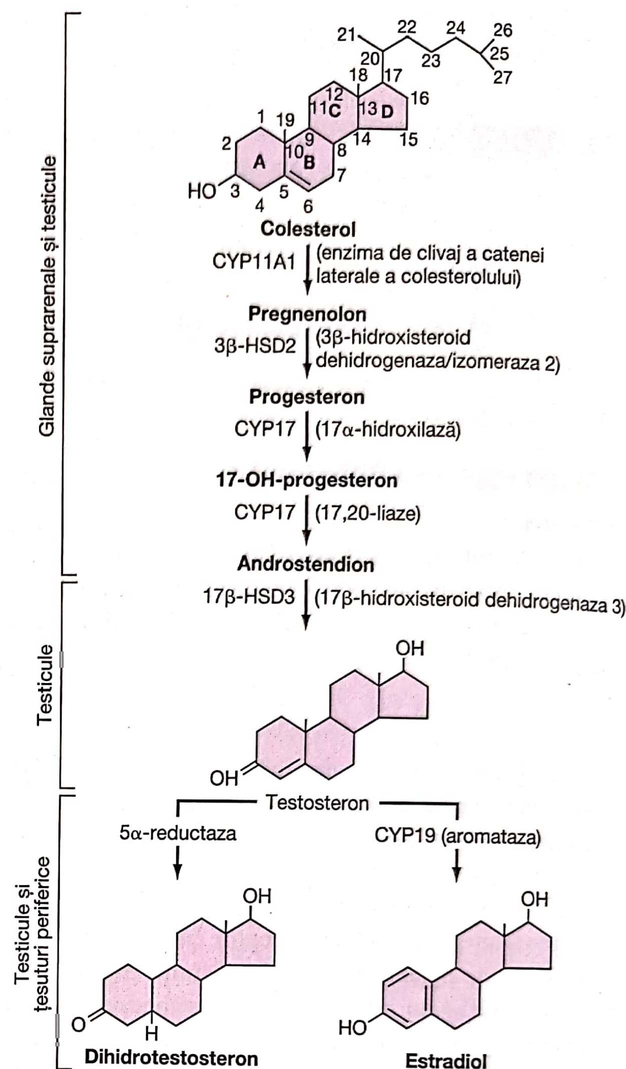


FIGURA 8-3
Calea biochimică a conversiei 27-carbon sterol-colesterolului în androgeni și estrogeni.

testosteronului. Mare parte din producția zilnică de estradiol (aproximativ 45 μg/zi) la bărbați provine din conversia periferică a testosteronului și a androstendionului, mediată de aromatază.

Testosteronul circulant este legat de două proteine plasmatice: globulina care leagă hormonul sexual (SHBG) și albumina (**Fig. 8-4**). SHBG leagă testosteronul cu o afinitate mai mare decât albumina. Doar 0,5-3% din testosteron este nelegat. Conform ipotezei „hormonilor liberi", doar fracția nelegată este biologic activă; oricum, hormonul legat de albumină disociază ușor în capilare și poate fi biologic activ. Concentrațiile de SHBG sunt scăzute de androgeni, obezitate, diabet zaharat, insulină și sindromul nefrotic. În schimb, administrarea de estrogeni, hipertiroidismul, multe boli inflamatorii intestinale și vârsta se asociază cu concentrații mari de SHBG.

Testosteronul este metabolizat predominant la nivelul ficatului, deși o parte este degradat și la nivelul țesutului periferic, mai ales în prostată și tegument. În ficat, testosteronul este convertit la androsteron, etiocolanolonă, DHT

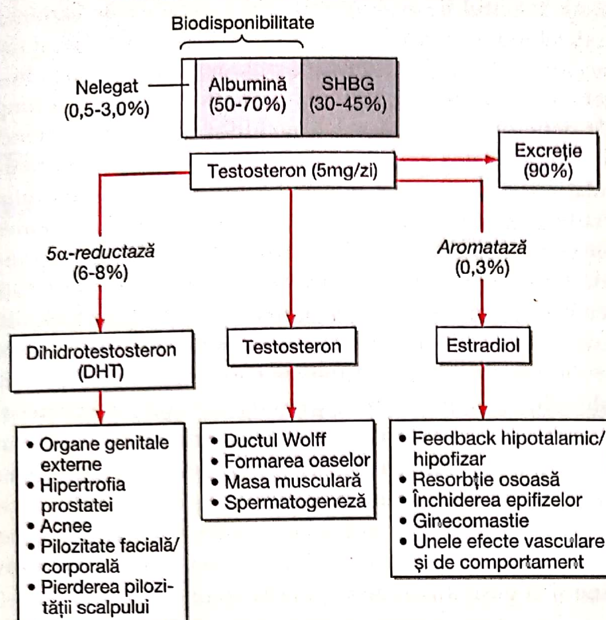


FIGURA 8-4
Metabolismul și acțiunile androgenilor. SHBG, globulina care leagă hormonii sexuali.

și 3-α-androstanediol printr-o serie de etape enzimatice care implică 5α- și 5β-reductaza, 3α- și 3β-hidroxisteroid dehidrogenaza și 17β-hidroxisteroid dehidrogenaza. Acești compuși suferă o glucuronidare sau o sulfatare înainte de a fi excretați la nivel renal.

Mecanismul acțiunii androgenilor

Receptorul pentru androgeni (AR) seamănă din punct de vedere structural cu receptorii nucleari pentru estrogeni, glucocorticoizi și progesteron (Cap. 1). AR este codat de o genă de pe brațul lung al cromozomului X și are o masă moleculară de aproximativ 110 kDa. O regiune polimorfică din partea aminoterminală a receptorului, care conține un număr variabil de regiuni repetitive de glutamină, modifică activitatea transcripțională a receptorului. Proteina AR este distribuită atât în citoplasmă, cât și în nucleu. Ligandul care se leagă de AR induce modificări conformaționale ce permit recrutarea și asamblarea unor cofactori specifici fiecărui țesut și determină translocarea acestuia în nucleu, unde se leagă de ADN sau alți factori de transcripție deja legați de ADN. Cu toate acestea, AR este un factor de transcripție reglat de ligandul său. Unele efecte ale androgenilor pot fi mediate de căi de transducție a semnalului prin AR non-genomic. Testosteronul se leagă de AR cu jumătate din afinitatea DHT-ului. Complexul DHT-AR are de asemenea o termostabilitate mai mare și o rată de disociere mai mică decât complexul testosteron-AR. Oricum, baza moleculară a acțiunilor selective ale testosteronului versus DHT încă nu a fost explicată complet.

TUBULII SEMINIFERI: SPERMATOGENEZA

Tubulii seminiferi sunt contorsionați, formați din anse apropiate cu ambele capete care se deschid la nivelul rețelei testiculare, o rețea cu ducte eferente din ce în ce mai mari care formează în final epididimul (Fig. 8-2). Tubulii seminiferi însumează în total aproximativ 600 m în lungime și reprezintă aproximativ două treimi din volumul testiculelor. Pereții tubulilor sunt formați din celule Sertoli polarizate, care sunt situate la pol opus față de celulele musculare peritubulare. Joncțiunile strânse dintre celulele Sertoli formează o barieră sânge-testicul. Celulele germinale constituie majoritatea epiteliului seminifer (aproximativ 60%) și se află în contact intim cu prelungirile citoplasmatice ale celulelor Sertoli, care funcționează ca „celule soră". Celulele germinale trec prin etape caracteristice de diviziune meiotică și mitotică. Un fond de spermatogonii tip A funcționează ca celule stem capabile de autoreînnoire. Spermatocitele primare derivă din spermatogoniile tip B și trec prin meioză înainte de a deveni spermatide care intră în spermatogeneză (un proces de diferențiere ce implică condensarea cromatinei, achiziția unui acrozom, elongarea citoplasmei și formarea unei cozi), fiind eliberate din celulele Sertoli ca spermatozoizi maturi. Procesul complet de diferențiere pentru a deveni spermatozoizi maturi necesită 74 de zile. Mișcarea de tip peristaltism a celulelor musculare peritubulare transportă sperma în ductele eferente. Spermatozoizii petrec încă 21 de zile în epididim, unde sunt supuși unei maturizări și capacitări continue. Testiculul normal al unui adult produce > 100 de milioane de spermatozoizi pe zi.

Mutațiile apărute natural ale genei *FSHβ* și ale receptorului pentru FSH confirmă rolul important, dar nu esențial, al acestei căi pentru spermatogeneză. Femeile cu această mutație au hipogonadism și infertilitate, deoarece foliculii ovarieni nu ajung la maturitate; bărbații prezintă grade variate de spermatogeneză redusă, probabil din cauza funcției scăzute a celulelor Sertoli. Deoarece celulele Sertoli produc inhibină B, un inhibitor al FSH, afecțiunile tubilor seminiferi (de exemplu, radiații) determină o creștere selectivă a FSH-ului. Testosteronul atinge concentrații foarte mari la nivel local în testicul și are un rol esențial în spermatogeneză. Acțiunea combinată a FSH-ului și a testosteronului este importantă pentru progresul meiozei și al eliberării spermatozoizilor. FSH-ul și testosteronul reglează durata de viață a celulelor germinale prin mecanisme apoptotice intrinseci și extrinseci. FSH-ul are și un rol important în susținerea spermatogoniilor. Helicaza ARN-testiculară reglată de gonadotropine (GRTH/DDX25), o ARN helicază testiculară specific reglată de gonadotropine/androgeni, este prezentă în celulele germinale și în celulele Leydig și poate lua parte la reglarea dezvoltării celulelor germinale prin mecanism paracrin.

Un număr de modele de șoareci knockout a avut o dezvoltare scăzută a celulelor germinale sau o spermatogeneză redusă, prevestind astfel posibilele mutații asociate infertilității masculine. Cromozomul Y uman conține o mică regiune pseudoautozomală care se poate recombina cu regiuni omoloage de pe cromozomul X. Marea parte a

cromozomului Y nu se recombină cu cromozomul X și este cunoscută sub denumirea de regiunea specific masculină de pe Y (MSY). MSY conține 156 de unități de transcripție care codează 26 de proteine, incluzând nouă familii de gene specifice Y copiate de mai multe ori; multe dintre aceste gene specifice Y sunt specifice și testiculului și necesare spermatogenezei. Microdelețiile câtorva gene ale factorului de azoospermie al cromozomului Y (*AZF*) (de exemplu, motivul legării de ADN, *RBM*; șters în azoospermie, *DAZ*) sunt asociate cu oligospermie sau azoospermie.

TRATAMENT **Factor de infertilitate masculină**

Opțiunile terapeutice ale factorilor de infertilitate masculină s-au dezvoltat foarte mult în ultimii ani. Hipogonadismul secundar răspunde bine la tratamentul cu gonadotropine (vezi mai jos). Tehnicile de reproducere asistată, cum sunt fertilizarea *in vitro* (IVF) și injecțiile intracitoplasmatice cu spermatozoizi (ICSI) au oferit noi oportunități pacienților cu factori de infertilitate masculină, insuficiență testiculară primară sau afecțiuni ale transportului spermei. Alegerea inițială pentru tratament depinde de concentrația spermei și de motilitateî în viitor managementul va trebui aplicat începând cu bărbații care au factori ușori de infertilitate masculină (densitatea spermatozoizilor 15-20 x 10^6/mL și motilitate normală). Factorul de infertilitate de grad mediu (10-15 x 10^6 /mL și motilitate 20-40%) trebuie tratat fie doar prin inseminare intrauterină, fie prin combinație cu tratamentul partenerului de sex feminin cu clomifene sau gonadotropine, dar poate fi necesar și IVF cu sau fără ICSI. Pentru bărbații cu o afecțiune severă (densitate < 10 x 10^6/mL, motilitate 10%), trebuie folosite IVF cu ICSI sau donatorul de spermă.

EVALUAREA CLINICĂ ȘI DE LABORATOR A FUNCȚIEI REPRODUCTIVE MASCULINE

ANAMNEZA ȘI EXAMENUL FIZIC

Anamneza trebuie centrată asupra etapelor de dezvoltare, cum sunt pubertatea și vârfurile de creștere, dar și asupra evenimentelor dependente de androgeni, cum ar fi erecțiile matinale, frecvența și intensitatea gândurilor legate de sex și frecvența episoadelor de masturbare sau act sexual. Deși libidoul și frecvența per total a raporturilor sexuale este scăzută la bărbații cu deficit de androgeni, bărbații tineri cu hipogonadism pot avea erecții ca răspuns la stimuli vizuali erotici. Bărbații cu deficit de androgeni dobândit acuză frecvent fatigabilitate și nervozitate crescute.

Examenul fizic trebuie să aibă ca obiectiv caracterele sexuale secundare, cum sunt creșterea părului, ginecomastia, volumul testicular, prostata și proporțiile corpului și înălțimea. *Proporțiile eunucoide* sunt definite ca anvergura brațelor mai mare cu > 2 cm decât înălțimea și sugerează că deficitul de androgeni a apărut înainte de fuziunea epifizelor. Creșterea părului la nivelul feței, al axilei, al toracelui și în regiunea pubiană este dependentă de androgeni; oricum, schimbările pot să nu fie evidente atât timp cât deficitul nu este sever și prelungit. Etnia influențează și ea intensitatea creșterii părului (Cap. 13). Volumul testicular este cel mai bine evaluat cu ajutorul orhidometrului Prader. Testiculele variază între 3,5 și 5,5 cm în lungime, ceea ce corespunde unui volum de 12-25 mL. Vârsta înaintată nu influențează mărimea testiculelor, deși consistența acestora devine mai puțin fermă. În general, bărbații din Asia au testicule mai mici decât est-europenii, independent de diferențele de dimensiuni ale corpului. Datorită posibilului său rol în infertilitate, prezența varicocelului ar trebui căutată prin palpare la pacientul în ortostatism; este mai frecvent pe partea stângă. Pacienții cu sindrom Klinefelter au testicule marcat reduse în volum (1-2 mL). În hipogonadismul hipogonadotropic congenital, volumul testicular este un bun indicator al gradului de deficit de gonadotropine și al posibilității de răspuns la terapie.

DETERMINAREA GONADOTROPINEI ȘI A INHIBINEI

LH și FSH sunt determinate prin analize cu dublă poziție, imunoradiometrie, imunofluorometrie sau chemoluminescență, care au o reactivitate încrucișată foarte mică cu alți hormoni glicoproteici pituitari sau cu gonadotropina corionică umană (hCG) și o sensibilitate suficient de mare pentru a determina nivelurile scăzute la pacienții cu hipogonadism hipogonadotropic. La bărbații cu un nivel scăzut de testosteron, nivelul de LH poate face diferența între hipogonadismul primar (LH crescut) și cel secundar (LH scăzut sau aproape normal). Un nivel crescut de LH indică un defect primar la nivel testicular, pe când un nivel de LH scăzut sau aproape normal sugerează o afecțiune la nivel hipotalamic-hipofizar. Pulsurile de LH sunt eliberate la bărbații normali la fiecare 1-3 ore. Astfel, nivelurile de gonadotropine fluctuează, iar probele trebuie repetate sau refăcute atunci când rezultatul este ambiguu. FSH-ul are o secreție mai puțin pulsatilă decât cea a LH-ului, pentru că are un timp de înjumătățire mai mare. Creșterea specifică a FSH-ului sugerează afectarea tubulilor seminiferi. Inhibina B, un produs al celulelor Sertoli care inhibă FSH-ul, este redus în cazul afecțiunilor tubulilor seminiferi. Inhibina B este un dimer cu subunități α-β_B și este determinat prin imunoanalize cu poziție dublă.

Testarea stimulării cu GnRH

Testul cu GnRH este realizat prin măsurarea concentrațiilor de LH și FSH standard și la 30 și 60 de minute după administrarea intravenoasă a 100 μg de GnRH. Un răspuns minim acceptat este reprezentat de o creștere de două ori a LH și de 50% a FSH. În perioada prepubertară sau în cazul deficitului mare de GnRH, gonadotropul

poate să nu răspundă la un singur bolus de GnRH, deoarece nu a fost asimilat de GnRH-ul hipotalamic endogen. Odată cu apariția testelor de înaltă sensibilitate pentru gonadotropine, acest test este rar folosit în practică.

TESTE PENTRU TESTOSTERON

Testosteronul total

Testosteronul total include testosteronul liber și pe cel legat de proteine și este măsurat prin teste radioimune, de imunometrie sau prin spectrometria substanței în tandem cu cromatografie lichidă (LC-MS/MS). LC-MS/MS include extracția serului pe solvenți organici, separarea testosteronului de alți steroizi prin cromatografie lichidă de înaltă performanță și spectrometrie de masă și cuantificarea fragmentelor unice de testosteron prin spectrometrie de masă. LC-MS/MS oferă informații sigure și sensibile despre nivelul de testosteron, chiar și atunci când nivelul este scăzut, iar metoda este pe cale să devină metoda de primă alegere în determinarea testosteronului. O singură probă oferă o aproximare bună a concentrației medii de testosteron, cu luarea în evidență a faptului că nivelul de testosteron fluctuează ca răspuns la pulsurile de LH. În general, testosteronul este mai scăzut după-amiaza și este redus în bolile acute. Concentrația de testosteron la bărbații tineri sănătoși variază de la 300 la 1 000 ng/dL în majoritatea laboratoarelor, deși aceste limite nu sunt derivate din probele luate aleator de la populație. Modificări ale nivelurilor de SHBG din cauza vârstei, a obezității, a diabetului zaharat, a hipertiroidismului, a anumitor tipuri de medicamente, a bolilor cronice sau congenitale pot afecta nivelul total de testosteron. Factorii ereditari contribuie substanțial la variațiile în populație în ceea ce privește nivelul de testosteron. Studiile asupra genomului larg au arătat polimorfismul genei SHBG ca fiind un factor important în variația nivelului de testosteron.

Determinarea nivelurilor de testosteron nelegat

Cea mai mare parte a testosteronului circulant este legat de SHBG și albumină; doar 0,5-3% din testosteronul circulant este nelegat sau „liber". Concentrația testosteronului nelegat poate fi măsurată prin dializă de echilibru sau calculată din testosteronul total, concentrațiile de SHBG și albumină, prin utilizarea ecuațiilor publicate pentru masă mică. Metodele cu trasori analogi sunt relativ ieftine și convenabile, dar sunt inexacte. *Testosteronul biodisponibil* se referă la testosteronul nelegat, plus cel care este desfăcut de albumină; poate fi măsurat prin metoda precipitării cu sulfat de amoniu.

Testul de stimulare cu hCG

Testul de stimulare cu hCG se face prin administrarea intramuscular a unei injecții unice de 1 500-4 000 UI de hCG și apoi se măsoară nivelul de testosteron bazal, la 24, 48, 72 și 120 de ore după injecție. O schemă alternativă include trei injecții de 1 500 UI de hCG în zile succesive și măsurarea nivelului de testosteron la 24 de ore după ultima doză. Un răspuns acceptabil la hCG este reprezentat de dublarea concentrației de testosteron la bărbații adulți. La băieții aflați în perioada prepubertară, o creștere a testosteronului > 150 ng/dL indică prezența țesutului testicular. Lipsa unui răspuns poate arăta absența țesutului testicular sau o scădere marcată a funcției celulelor Leydig. Determinarea MIS, un produs al celulelor Sertoli, este tot un test folosit pentru localizarea țesutului testicular la băieții aflați la prepubertate care suferă de criptorhidism.

ANALIZA SPERMEI

Analiza spermei este cea mai importantă etapă în evaluarea infertilității masculine. Probele sunt prelevate prin masturbare după o perioadă de abstinență de 2-3 zile. Volumul spermei și concentrația acesteia variază considerabil în cazul bărbaților fertili, fiind necesare mai multe probe pentru a concluziona că rezultatele sunt anormale. Analiza trebuie efectuată în prima oră de la recoltare. Volumul normal ejaculat este de 2-6 mL și densitatea spermatozoizilor este > 20 de milioane/mL, cu o motilitate > 50% și > 15%, cu morfologie normală. Unii bărbați cu o densitate scăzută a spermatozoizilor pot fi fertili. O varietate de teste pentru funcția spermei pot fi efectuate în laboratoare specializate, dar aduc foarte puține variante de tratament.

BIOPSIA TESTICULARĂ

Biopsia testiculară este utilă la unii pacienți cu oligospermie sau azoospermie ca ajutor pentru diagnostic și indicație pentru fezabilitatea tratamentului. Folosind anestezic local, biopsia prin aspirație cu ac subțire este folosită pentru a obține proba de țesut pentru examenul anatomopatologic. O alternativă este biopsia pe cale deschisă care poate fi realizată sub anestezie locală sau generală atunci când este nevoie de mai mult țesut. O biopsie normală la un bărbat cu azoospermie și niveluri normale de FSH sugerează obstrucția vaselor deferente, care poate fi corectată chirurgical. De asemenea, biopsiile sunt folosite pentru a recolta spermă pentru ICSI și pentru a clasifica afecțiuni precum hipospermatogeneza (toate etapele sunt prezente, dar în număr redus), blocarea celulelor germinale (de obicei în stadiul primar de spermatocit) sau hialinizare (scleroză cu absența elementelor celulare).

TULBURĂRI ALE DIFERENȚIERII SEXUALE

Vezi Cap. 7.

Debutul și ritmul pubertății variază mult în populație și este afectată de factori genetici și de mediu. Deși unele schimbări în sincronizarea pubertății sunt explicate prin factorii moșteniți, genele implicate și contribuția lor variabilă la temporizarea pubertății sunt încă necunoscute.

PUBERTATEA PRECOCE

Pubertatea la băieți înaintea vârstei de 9 ani este considerată precoce. *Precocitatea izosexuală* se referă la dezvoltarea sexuală prematură potrivit cu sexul fenotipic și include caracteristici ca dezvoltarea pilozității faciale și creșterea penisului. Precocitatea izosexuală este împărțită în cauze ale excesului de androgeni gonadotropin-dependente și gonadotropin-independente (Tabelul 8-1). *Precocitatea heterosexuală* se referă la dezvoltarea prematură a trăsăturilor induse de estrogeni la băieți, cum este dezvoltarea sânilor.

Pubertatea precoce dependentă de gonadotropină

Această afecțiune, numită și *pubertate precoce centrală* (PPC), este mai puțin frecventă la băieți decât la fete. Este cauzată de activarea precoce a generatorului de pulsuri de GnRH,uneori din cauza leziunilor sistemului nervos (SNC), cum ar fi hamartomul hipotalamic, dar de multe ori este idiopatică. PPC se caracterizează prin niveluri de gonadotropină mult crescute în raport cu vârsta. Deoarece pregătirea glandei pituitare a fost deja făcută, GnRH obține răspuns din partea LH și FSH tipic celor observate la pubertate sau la adulți. Trebuie efectuat un RMN pentru a exclude o masă tumorală, un defect structural, o infecție sau un proces inflamator.

Pubertatea precoce independentă de gonadotropină

În cazul acestor afecțiuni, androgenii din testicul și glanda suprarenală sunt crescuți, iar gonadotropinele sunt scăzute. Acest grup de afecțiuni include tumorile secretante de hCG; hiperplazia suprarenaliană congenitală; tumorile secretante de steroizi sexuali ale testiculului, ale suprarenalei și ale ovarului; administrarea exogenă de steroizi sexuali accidental sau în mod deliberat; hipotiroidismul și mutațiile activatoare ale receptorului pentru LH sau ale subunității de $G_s\alpha$.

Pubertatea precoce familială limitată la sexul masculin

Numită și testotoxicoză, pubertatea familială limitată la sexul masculin este o afecțiune autozomal dominantă, determinată de mutațiile activatoare ale receptorului pentru LH, ducând consecutiv la stimularea căii AMP-ului ciclic și a producției de testosteron. Caracteristicile clinice includ androgenizarea prematură a băieților, accelerarea creșterii în copilăria precoce și vârsta avansată a oaselor, urmată de fuziunea prematură a epifizelor. Testosteronul este crescut și LH-ul supresat. Opțiunile terapeutice includ inhibitori ai sintezei de testosteron (de exemplu, ketoconazol), antagoniști ai receptorului androgenic (de exemplu, flutamida și bicalutamida) și inhibitori de aromatază (de exemplu, anastrazol).

Sindromul McCune-Albright

Este o afecțiune sporadică determinată de mutațiile somatice activatoare (postzigotice) ale subunităților $G_s\alpha$ care leagă receptori cuplați cu proteine G de căile de semnalizare intracelulară (Cap. 29). Mutațiile slăbesc activitatea guanozin trifosfatului din proteina $G_s\alpha$, ducând consecutiv la activarea adenilat ciclazei. Ca și mutațiile activatoare ale receptorului pentru LH, acestea stimulează producția de testosteron și rezultă astfel pubertatea precoce independentă

TABELUL 8-1

CAUZE DE PUBERTATE PRECOCE SAU TARDIVĂ LA BĂIEȚI

I. Pubertate precoce
- A. Dependentă de gonadotropină
  1. Idiopatică
  2. Hamartom hipotalamic sau alte afecțiuni
  3. Tumori ale SNC sau status inflamator
- B. Independentă de gonadotropină
  1. Hiperplazia suprarenaliană congenitală
  2. Tumori secretante de hCG
  3. Sindromul McCune-Albright
  4. Mutații activatoare ale receptorului de LH
  5. Androgeni exogeni

II. Pubertate tardivă
- A. Întârziere constituțională a creșterii și a pubertății
- B. Afecțiuni sistemice
  1. Boli cronice
  2. Malnutriție
  3. Anorexie nervoasă
- C. Tumori ale SNC și tratamentul acestora (radioterapie sau chirurgie)
- D. Cauze de insuficiență pubertară (gonadotropine scăzute) hipotalamo-hipofizare
  1. Afecțiuni congenitale (Tabelul 8-2)
     a. Sindroame hipotalamice (de exemplu, Prader Willi)
     b. Hipogonadism hipogonadotropic idiopatic
     c. Congenital
     d. Mutații PROP1 și alte mutații care afectează dezvoltarea/funcția glandei pituitare
  2. Afecțiuni dobândite
     a. Tumori pituitare
     b. Hiperprolactinemie
- E. Cauze gonadale de insuficiență a pubertății (gonadotropine crescute)
  1. Sindromul Klinefelter
  2. Testicule necoborâte bilateral
  3. Orhită
  4. Chimio- sau radioterapie
  5. Anorhie
- F. Rezistență la androgeni

Abrevieri: SNC, sistem nervos central; GnRH, hormonul eliberator al gonadotropinei; hCG, gonadotropina corionică umană; LH, hormonul luteinizant.

TABELUL 8-2

CAUZE CONGENITALE DE HIPOGONADISM HIPOGONADOTROPIC

GENA	LOCUS	EREDITATE	CARACTERISTICI ASOCIATE
KAL1	Xp22	X-linkat	Anosmie, agenezie renală, sinkinezie, labio- si palatoschizis, defecte oculomotorii și ale vederii în spațiu, malrotație intestinală
NELF	9q34.3	AR	Anosmie, hipogonadism hipogonadotropic
FGFR1	8p11-p12	AD	Anosmie, labio- și palatoschizis, sinkinezie, sindactilie
PROK2	20p13	AR	Anosmie, hipogonadism hipogonadotropic
PROKR2	20p12.3	AR	Anosmie
LEP	7q31	AR	Obezitate
LEPR	1p31	AR	Obezitate
PC1	5q15-21	AR	Obezitate, diabet zaharat, deficit de ACTH
HESX1	3p21	AR AD	Displazie septo-optică, deficit combinat de hormoni hipofizari Insuficență izolată de GH
LHX3	9q34	AR	Deficit combinat de hormoni hipofizari (ACTH cruțat), rigiditate spinală cervicală
PROP1	5q35	AR	Deficit combinat de hormoni hipofizari (de obicei, ACTH cruțat)
GPR54	19p13	AR	Niciuna
GnRHR	4q21	AR	Niciuna
FSHβ	11p13	AR	LH crescut
LHβ	19q13	AR	FSH crescut
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	Insuficiență suprarenaliană primară, schimbare de sex XY
DAX1 (NR0B1)	Xp21	X-linkat	Insuficiență suprarenaliană primară, spermatogeneză scăzută
TAC3R	4q25	AR	Niciuna
TAC3	12q13-q21	AR	Niciuna

Abrevieri: ACTH, hormon adrenocorticotrop; AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv; DAX 1, sensibilitate la determinarea inversării sexului, hipoplazie congenitală suprarenaliană pe cromozomul X, gena 1; FGFR1, receptorul factorului de creștere al fibroblastului 1; FSHβ, subunitatea β a hormonului foliculo-stimulant; GnRHT, receptorul hormonului de eliberare a gonadotropinei; GPR54, receptorul 54 cuplat cu proteina G; HESX1, gena homeobox exprimată în celulele stem embrionare; KAL1, gena interval-1; LEP, leptina; LHβ, subunitatea β a hormonului luteinizant; LHX3, gena homeobox LIM; NELF, factorul LHRH nazal embrionar; PC1, convertaza 1 a prohormonului; PROKR2, receptorul 2 al prokineticinei; PROP1, prevestitor al Pit 1; SF1, factorul steroidogenetic 1.

de gonadotropină. Adițional dezvoltării sexuale precoce, indivizii afectați pot avea autonomie la nivelul glandelor suprarenală, hipofiză și tiroidă. Petele café-au-lait sunt leziuni cutanate specifice, care reflectă debutul mutațiilor somatice la nivelul melanocitelor în timpul dezvoltării embrionare. Displazia fibroasă poliostotică este determinată de activarea căii receptorului hormonului paratiroidian la nivel osos. Tratamentul este similar cu cel al pacienților cu mutații activatoare ale receptorului pentru LH. Bifosfonații au fost folosiți pentru a trata leziunile osoase.

Hiperplazia suprarenaliană congenitală

Băieții cu hiperplazie congenitală suprarenaliană (CAH) care nu sunt bine controlați cu supresie glucocorticoidă a hormonului adrenocorticotrop (ACTH) pot dezvolta virilizare prematură din cauza excesului de androgeni produși de glanda suprarenală (Cap. 5 și 7). LH-ul este scăzut, iar testiculele sunt mici. Resturi de glandă suprarenală se pot dezvolta în testicule la pacienții cu CAH prost controlat din cauza stimulării cronice cu ACTH; resturile suprarenaliene nu necesită îndepărtare chirurgicală și pot regresa prin terapie glucocorticoidă eficientă. Unii copii cu CAH pot dezvolta pubertate precoce, dependentă de glucocorticoizi, cu maturizarea precoce a axei hipotalamo-hipofizo-gonadale, gonadotropine crescute și creșterea testiculelor.

Precocitate sexuală de tip heterosexual

Mărirea sânilor la băieții aflați la prepubertate poate rezulta în urma excesului familial de aromatază, tumori

secretante de estrogeni la nivelul glandei suprarenale, tumori ale celulelor Sertoli în testicul, consumul de marijuana și estrogeni sau androgeni exogeni. Ocazional, tumorile celulelor germinale care secretă hCG pot fi asociate cu mărirea sânilor din cauza stimulării producției de estrogeni (vezi „Ginecomastia" mai jos).

ABORDAREA PACIENTULUI Pubertatea precoce

După ce se efectuează controlul unei dezvoltări precoce, nivelurile serice de LH și de FSH trebuie măsurate pentru a vedea dacă gonadotropinele sunt crescute în concordanță cu vârsta cronologică (dependent de gonadotropină) sau dacă secreția de hormoni sexuali steroizi este independentă de LH și FSH (independent de gonadotropină). La copiii cu pubertate precoce dependentă de gonadotropină, leziunile SNC ar trebui excluse prin istoric, examen neurologic și examen RMN al capului. Dacă nu se găsesc leziuni organice, rămâne diagnosticul de precocitate centrală idiopatică. Pacienții cu nivel crescut al testosteronului, dar concentrații supresate de LH, au precocitate sexuală independentă de gonadotropină; la acești pacienți, DHEA sulfat (DHEAS) și 17α-hidroxiprogesteron ar trebui determinate. Nivelurile crescute de testosteron și 17α-hidroxiprogesteron sugerează posibilitatea de CAH prin deficit de 21α-hidroxilază sau 11β-hidroxilază. Dacă testosteronul și DHEAS sunt crescute, trebuie exclusă o tumoră de glandă suprarenală prin examen CT. Pacienții cu testosteron crescut și fără 17α-hidroxiprogesteron și DHEAS crescute trebuie supuși unei atente palpări a testiculelor și unei ecografii, pentru a exclude neoplasmul de celule Leydig. Mutațiile activatoare ale receptorului de LH trebuie luate în considerare la copiii cu pubertate precoce gonadotropin independentă la care CAH, abuzul de androgeni și neoplasmele de testicul și suprarenală au fost excluse.

TRATAMENT Pubertatea precoce

La pacienții cu o cauză cunoscută (de exemplu, leziuni ale SNC sau tumori testiculare), terapia trebuie îndreptată către afecțiunea de bază. La pacienții cu PPC idiopatică, analogii GnRH cu acțiune lungă pot fi folosiți pentru inhibarea gonadotropinelor și scăderea testosteronului, amânarea dezvoltării pubertare precoce, întârzierea maturizării osoase accelerate și prevenirea închiderii premature a epifizelor, crescând astfel înălțimea finală și atenuând consecințele psihosociale ale dezvoltării pubertare precoce. Tratamentul cel mai eficient pentru a crește înălțimea la vârsta de adult trebuie inițiat înainte de vârsta de 6 ani. Pubertatea este reluată după oprirea administrării analogilor de GnRH. Consilierea reprezintă un aspect important al strategiei de tratament. La copii cu pubertate precoce independentă de gonadotropine au fost folosiți empiric inhibitorii steroidogenezei, cum ar fi ketoconazolul și antagoniștii de AR. S-a constatat în studii de mici dimensiuni, nerandomizate, că tratamentul pe termen lung cu spironolactonă (un antagonist androgenic slab) și ketoconazol normalizează rata de creștere și maturizarea osoasă și îmbunătățește înălțimea prezisă la băieții cu familii ai căror bărbați au avut pubertate precoce limitată. Inhibitorii de aromatază precum testolactona și letrozolul au fost folosiți ca adjuvanți la terapia cu analogi de GnRH și antiandrogeni pentru copiii din familii cu bărbați cu pubertate precoce limitată, hiperplazie suprarenaliană și sindrom McCune-Albright.

PUBERTATEA ÎNTÂRZIATĂ

Pubertatea este considerată întârziată dacă nu a fost atinsă până la vârsta de 14 ani, o vârstă care este cu 2-2,5 deviații standard peste media copiilor sănătoși. Pubertatea întârziată este mai frecventă la băieți decât la fete. Există patru mari categorii de pubertate întârziată: (1) întârzierea constituțională a creșterii și a pubertății (aproximativ 60% dintre cazuri), (2) hipogonadismul hipogonadotropic funcțional, determinat de boli de sistem sau malnutriție (aproximativ 20% dintre cazuri), (3) hipogonadismul hipogonadotropic determinat de defecte genetice sau dobândite în regiunea hipotalamo-hipofizară (aproximativ 10% dintre cazuri), (4) hipogonadismul hipergonadotropic secundar insuficienței gonadale primare (aproximativ 15% dintre cazuri) (Tabelul 8-1). Hipogonadismul hipogonadotropic funcțional este mai frecvent la fete decât la băieți. Cauzele permanente de hipogonadism hipogonadotropic sau hipergonadotropic sunt identificate la < 25% dintre băieții cu pubertate întârziată.

ABORDAREA PACIENTULUI Pubertatea întârziată

Trebuie verificat orice istoric de boli sistemice, afecțiuni ale alimentației, exerciții excesive, probleme sociale și psihologice sau patternuri anormale de creștere liniară în timpul copilăriei. Băieții cu pubertate întârziată pot avea ca simptome de însoțire o imaturitate emoțională și psihică față de colegii lor, ceea ce poate constitui o sursă de anxietate. Examenul fizic trebuie centrat pe înălțime, anvergura brațelor, greutate, câmp vizual și caractere sexuale secundare, cum ar fi creșterea părului, volum testicular, mărimea penisului și înroșirea și efilarea scrotală. Mărimea testiculară > 2,5 cm indică în general faptul că copilul a intrat la pubertate.

Principala provocare a diagnosticului este de a-i distinge pe cei cu întârziere constituțională ce vor progresa către pubertate la o vârstă mai mare de cei cu procese patologice subiacente. Întârzierea constituțională ar trebui suspectată atunci când există un istoric familial și

atunci când există o vârstă întârziată osoasă şi o statură mică. Pregătirea hipofizei de către GnRH pulsatil este necesară înainte de a se începe sinteza şi secreţia normală de LH şi FSH. Cu toate acestea, un răspuns parţial la GnRH exogen poate fi observat la pacienţii cu întârziere constituţională, deficit de GnRH şi afecţiuni hipofizare (vezi „Testul stimulării la GnRH" mai sus). Pe de altă parte, nivelul bazal de gonadotropină scăzut sau normal sau un răspuns normal la GnRH-ul exogen este compatibil cu un stadiu precoce al pubertăţii, care este adesea anunţată de secreţia nocturnă de GnRH. În concluzie, întârzierea constituţională este un diagnostic de excludere care necesită o evaluare continuă, până la debutul pubertăţii şi boom-ul creşterii.

TRATAMENT **Pubertatea întârziată**

Dacă este considerată necesară, terapia poate începe cu 25-50 mg testosteron enentat sau testosteron cipionat la fiecare 2 săptămâni sau prin folosirea unui patch de testosteron de 2,5 mg sau 25 mg de testosteron gel. Deoarece aromatizarea testosteronului la estrogen este necesară pentru ca efectele mediate de androgeni asupra fuziunii epifizelor să aibă loc, tratamentul concomitent cu inhibitori de aromatază poate duce la obţinerea unei înălţimi finale mai mari la vârsta de adult. Tratamentul cu testosteron ar trebui întrerupt după 6 luni, pentru a determina dacă a rezultat secreţia endogenă de LH şi FSH. Alte cauze de pubertate întârziată trebuie luate în considerare atunci când există caracteristici clinice asociate sau atunci când băieţii nu intră spontan la pubertate după un an de observaţie şi tratament.

Pentru indivizii cu întârziere a pubertăţii presupusă este recomandată liniştirea acestora în lipsa unui tratament hormonal. Oricum, impactul creşterii întârziate şi al progresiei pubertăţii asupra relaţiilor sociale ale unui copil şi asupra performanţelor şcolare ale acestuia trebuie bine evaluate. De asemenea, băieţii cu întârziere constituţională a pubertăţii au o şansă mai mică de a atinge înălţimea genetică potenţială şi au o masă osoasă redusă la vârsta adultă, în mare parte din cauza îngustării oaselor membrelor şi a vertebrelor ca rezultat al scăderii expansiunii periostului în timpul pubertăţii. Folosirea terapiei cu androgeni la băieţii cu întârziere constituţională nu afectează înălţimea finală a acestora şi atunci când este administrată cu un inhibitor de aromatază poate chiar îmbunătăţi înălţimea finală.

AFECŢIUNI ALE AXEI REPRODUCTIVE MASCULINE LA VÂRSTA DE ADULT

HIPOGONADISMUL HIPOGONADOTROPIC

Deoarece LH şi FSH sunt hormonii trofici ai testiculelor, secreţia scăzută a acestor gonadotropine hipofizare determină hipogonadismul secundar, caracterizat prin testosteron scăzut în cadrul unei scăderi a LH şi FSH. Cei cu deficitul cel mai sever au o absenţă completă a dezvoltării pubertare, infantilism sexual şi în unele cazuri hipospadias şi testicule necoborâte. Pacienţii cu deficit parţial de gonadotropine suferă de dezvoltare sexuală întârziată sau oprită. Profilul secretor pe 24 de ore al LH este heterogen la pacienţii cu hipogonadism hipogonadotropic, reflectând frecvenţa sau amplitudinea anormală a variaţiilor pulsurilor de LH. În cazurile grave, LH bazal este scăzut şi nu există pulsuri de LH. Un număr mic de pacienţi au pulsuri de LH de amplitudine mică sau de frecvenţă redusă marcat. Uneori, mai apar pulsuri de LH doar în timpul somnului, amintind de patternul observat în primele stadii ale pubertăţii. Hipogonadismul hipogonadotropic poate fi clasificat în afecţiuni congenitale şi dobândite. Afecţiunile congenitale implică cel mai frecvent deficitul de GnRH, ceea ce duce la un deficit de gonadotropină. Afecţiunile dobândite sunt mai frecvente decât cele congenitale şi pot rezulta în urma unei varietăţi de leziuni de masă selară sau boli infiltrative ale hipotalamusului sau ale hipofizei.

Afecţiuni congenitale asociate cu deficitul de gonadotropină

Majoritatea cazurilor de hipogonadism hipogonadotropic sunt idiopatice, în pofida testelor endocrine multiple şi a examenelor imagistice ale regiunii selare. Printre cauzele cunoscute, hipogonadismul hipogonadotropic poate fi transmis X-linkat (20%), autozomal recesiv (30%) sau autozomal dominant (50%). Unii indivizi cu hipogonadism hipogonadotropic idiopatic (IHH) au mutaţii sporadice ale aceloraşi gene ce determină formele moştenite ale acestei afecţiuni (Tabelul 8-2). *Sindromul Kallmann* este o afecţiune X-linkată determinată de mutaţii ale genei *KAL1* care codează anosmina, o proteină ce mediază migrarea progenitorilor neurali ai bulbului olfactiv şi a neuronilor secretanţi de GnRH. Aceşti indivizi au deficit de GnRH şi combinaţii variabile de anosmie sau hiposmie, defecte renale şi anomalii neurologice, inclusiv mişcări în oglindă. Secreţia de gonadotropină şi fertilitatea pot fi restaurate prin administrarea de GnRH pulsatil sau substituţie gonadotropică. Mutaţii ale genei *FGFR1cauzează* forma autozomal dominantă a hipogonadismului hipogonadotropic care aminteşte clinic de sindromul Kallmann; mutaţiile posibilului său ligand, produsul genei *FGF8* au fost şi ele asociate cu IHH. Prokineticina 2 (PROK2) codează şi ea o proteină implicată în migrarea şi dezvoltarea neuronilor olfactivi şi secretanţi de GnRH. Mutaţiile recesive ale PROK2 sau ale receptorului său, PROKR2, au fost asociate cu ambele forme ale hipogonadismului hipogonadotrop, atât cu anosmie, cât şi cu normosmie. Hipogonadismul hipogonadotrop X-linkat apare în cadrul *hipoplaziei suprarenaliene* congenitale, o afecţiune determinată de mutaţii ale genei *DAX1* care codează un receptor nuclear în glanda suprarenală şi axa reproductivă. Hipoplazia congenitală suprarenaliană se caracterizează prin absenţa dezvoltării zonei mature din

cortexul suprarenalei, ducând astfel la insuficiență suprarenaliană neonatală. De obicei, pubertatea nu apare sau este blocată, arătând grade variabile de deficit de gonadotropină. Deși diferențierea sexuală este normală, unii pacienți au disgenezie testiculară și spermatogeneză scăzută în pofida substituției cu gonadotropine. Mai rar, hipoplazia suprarenaliană congenitală, inversarea sexului și hipogonadismul hipogonadotropic pot fi cauzate de mutații ale factorului 1 steroidogenetic (SF1). *Mutațiile receptorului pentru GnRH*, cea mai frecventă cauză identificată de IHH cu miros normal, reprezintă aproximativ 40% dintre cazurile de hipogonadism hipogonadotrop autozomal recesiv și aproximativ 10% dintre cazurile sporadice. Acești pacienți au un răspuns scăzut al LH la administrarea exogenă de GnRH. Unele mutații ale receptorului afectează afinitatea de legare a GnRH, permițând răspunsuri aparent normale la dozele farmacologice de GnRH exogen, pe când alte mutații pot afecta transmiterea semnalului în aval de legarea hormonului. Mutații ale genei *GnRH1* au fost și ele raportate la pacienții cu hipogonadism hipogonadotropic, deși acestea sunt rare. Receptorul GPR54 cuplat cu proteina G și receptorul înrudit sunt reglatori importanți ai maturizării sexuale. Mutațiile recesive ale GPR54 determină un deficit de gonadotropine fără anosmie. Pacienții păstrează o responsivitate la GnRH-ul exogen, sugerând o anomalie pe căile nervoase care controlează eliberarea de GnRH. Genele ce codează neurokinina B (TAC3), care este implicată în activarea preferențială a eliberării de GnRH în dezvoltarea timpurie, și receptorul său (TAC3R) sunt implicate în unele cazuri familiale de IHH cu miros normal. Mutații în mai mult de o genă (ambele gene) pot contribui la heterogenitatea clinică la pacienții cu IHH. Rar, mutații recesive ale *LHβ* sau *FSHβ* au fost descrise la pacienții cu deficit selectiv al acestor gonadotropine. La aproximativ 10% dintre bărbații cu IHH, refacerea deficitului de gonadotropine poate apărea în viața de adult. De asemenea, un număr mic de bărbați cu IHH se pot prezenta cu deficit de androgeni și infertilitate la vârsta de adult, după ce au trecut printr-o pubertate aparent normală.

Un număr de factori de transcripție *homeodomain* sunt implicați în dezvoltarea și diferențierea celulelor specializate în producția de hormoni de la nivelul glandei pituitare (Tabelul 8-2). Pacienții cu mutații ale *PROP1* au un deficit combinat de hormoni pituitari care includ GH, prolactina (PRL), hormonul stimulant al tiroidei (TSH), LH și FSH, dar nu și ACTH. Mutațiile *LHX3* determină deficit hormonal combinat hipofizar cu rigiditate spinală cervicală. Mutațiile *HESX1* cauzează displazie septo-optică și deficit hormonal combinat hipofizar.

Sindromul Prader-Willi se caracterizează prin obezitate, hipotonie musculară, retard mintal, hipogonadism, statură mică și mâini și picioare mici. Sindromul Prader-Willi este o afecțiune genomică determinată de deleții ale porțiunii proximale a cromozomului 15q derivat pe linie paternă, disomii uniparentale ale alelelor materne sau mutații ale genelor/locilor din *sindromul Laurence-Moon*, o afecțiune autozomal dominantă, caracterizată prin obezitate, hipogonadism, retard mintal, polidactilie și retinită pigmentară. Mutațiile recesive ale leptinei sau ale receptorului său determină obezitate gravă și oprirea pubertății, aparent din cauza deficitului hipotalamic de GnRH (Cap. 16).

Afecțiuni hipogonadotropice dobândite

Boli grave, stres, malnutriție și efort

Acești factori pot determina un deficit reversibil de gonadotropi. Deși deficitul de gonadotropi și disfuncția reproductivă sunt bine studiate în aceste condiții la femei, bărbații au un răspuns similar, dar mai puțin pronunțat. Spre deosebire de femei, majoritatea sportivilor de sex masculin și alți atleți care practică sporturi de rezistență au niveluri normale de gonadotropi și steroizi sexuali, în ciuda țesutului adipos scăzut și a exercițiilor intense frecvente. Nivelul de testosteron scade la debutul unei boli și își revine în timpul recuperării. Magnitudinea supresiei gonadotropilor se corelează în general cu severitatea bolii. Deși hipogonadismul hipogonadotropic este cea mai frecventă cauză de deficit de androgeni la pacienții cu boli acute, unii dintre ei au niveluri crescute de LH și FSH, ceea ce sugerează o disfuncție gonadală primară. Fiziopatologia disfuncției reproductive în timpul unei boli acute este necunoscută, dar probabil implică o combinație de efecte ale citokinelor și/sau glucocorticoizilor. Există o frecvență crescută a nivelurilor scăzute de testosteron la pacienții cu boli cronice, cum ar fi infecția cu HIV, boala renală în stadiu terminal, boala obstructivă pulmonară cronică, multe tipuri de cancer, și la pacienții care primesc glucocorticoizi. Aproape 20% dintre bărbații infectați cu HIV cu nivel scăzut de testosteron au niveluri crescute de FSH și LH; acești pacienți au probabil o disfuncție testiculară primară. Restul de 80% au fie niveluri normale, fie scăzute de FSH și LH; acești bărbați au un defect central al axei hipotalamo-hipofizare sau un defect care implică atât testiculul, cât și axa hipotalamo-hipofizară. Pierderea masei musculare este frecventă în bolile cronice asociate cu hipogonadism, ceea ce duce de asemenea la slăbiciune, calitate proastă a vieții și efecte adverse ale bolii. Există un mare interes pentru cercetarea posibilităților care să schimbe deficitul de androgeni sau să atenueze sarcopenia asociată cu bolile cronice.

Bărbații care folosesc opioide pentru scăderea durerii din boli neoplazice sau non-neoplazice sau din cauza dependenței au frecvent niveluri supresate de LH și testosteron; gradul supresiei este legat de doză și în mod particular mai grav în cazul folosirii opioidelor cu durată lungă de acțiune, precum metadona. Opioidele inhibă secreția de GnRH și afectează sensibilitatea la feedbackul de inhibiție a steroizilor gonadali. Marii consumatori de marijuana au o secreție scăzută de testosteron și o producție scăzută de spermă. Mecanismul hipogonadismului indus de marijuana este scăderea secreției de GnRH. Ginecomastia observată la consumatorii de marijuana poate fi determinată de estrogenii din plante în preparatele crude. Terapia cu deprivare de

androgeni la bărbații cu cancer de prostată a fost asociată cu un risc crescut de fracturi osoase, diabet zaharat, evenimente cardiovasculare, fatigabilitate, disfuncție sexuală și calitate proastă a vieții.

Obezitatea

La bărbații cu obezitate ușoară către moderată nivelul de SHBG scade proporțional cu gradul obezității, rezultând niveluri totale de testosteron scăzute. Oricum, nivelurile de testosteron liber rămân de obicei în limite normale. Scăderea nivelurilor de SHBG este cauzată de creșterea insulinei circulante, care inhibă producția de SHBG. Nivelurile de estrogeni sunt mai crescute la bărbații obezi decât la indivizii sănătoși, care nu suferă de obezitate datorită aromatizării testosteronului la estradiol în țesutul adipos. Scăderea în greutate este asociată cu revenirea la normal a acestor modificări, incluzând o creștere a nivelului de testosteron total și liber și o scădere a nivelurilor de estradiol. Un subgrup de bărbați cu obezitate masivă poate avea un defect al axei hipotalamo-hipofizare, fapt sugerat de testosteronul liber scăzut în absența gonadotropinelor crescute. Creșterea în greutate la bărbații adulți poate accelera rata de scădere a nivelurilor de testosteron legată de vârstă.

Hiperprolactinemia

(Vezi și Cap. 2) Nivelurile crescute de PRL se asociază cu hipogonadism hipogonadotropic. PRL inhibă secreția hipotalamică de GnRH fie direct, fie prin modularea căilor dopaminergice tromperoinfundibulare. O tumoră secretantă de PRL poate de asemenea distruge gonadotropii vecini prin invazia sau compresia tijei pituitare. Tratamentul cu agoniști dopaminergici reface deficitul de gonadotropi, deși poate să existe o întârziere corespunzătoare supresiei PRL.

Tumori selare

Leziunile neoplazice și non-neoplazice ale hipotalamusului sau ale hipofizei pot afecta direct sau indirect funcția gonadotropilor. La adulți, adenoamele hipofizare reprezintă cea mai importantă categorie de leziuni înlocuitoare de spațiu care afectează gonadotropii și alți hormoni secretați de la nivel hipofizar. Adenoamele hipofizare care se extind în regiunea supraselară pot scădea secreția de GnRH și crește ușor pe cea de PRL (de obicei < 50 μg/L), din cauza scăderii inhibiției tonice a căilor dopaminergice. Aceste tumori trebuie diferențiate de prolactinoame, care secretă în mod tipic cantități mari de PRL. Prezența diabetului insipid sugerează posibilitatea existenței unui craniofaringiom, a unei afecțiuni infiltrative sau a altor leziuni hipotalamice (Cap. 3).

Hemocromatoza

Atât glanda hipofiză, cât și testiculele pot fi afectate de depozitarea în exces a fierului. Oricum, afectarea hipofizară este leziunea dominantă la majoritatea pacienților cu hemocromatoză și hipogonadism. Diagnosticul de hemocromatoză este sugerat de asocierea caracteristică de decolorare tegumentară, disfuncție hepatică sau hepatomegalie, diabet zaharat, artrită, defecte de conducere cardiacă și hipogonadism.

CAUZE TESTICULARE PRIMARE DE HIPOGONADISM

Cauze frecvente de disfuncție testiculară primară includ sindromul Klinefelter, criptorhidismul necorectat, chimioterapia pentru neoplasm, radioterapia testiculelor, traumatismul, torsiunea, orhita infecțioasă, infecția cu HIV, sindromul anorhiei și distrofia miotonică. Afecțiunile testiculare primare pot fi asociate cu scăderea spermatogenezei, scăderea producției de androgeni sau ambele. Vezi Cap. 7 pentru tulburări ale dezvoltării testiculului, ale sintezei androgenilor și ale acțiunii androgenilor.

Sindromul Klinefelter

(Vezi și Cap. 7.) Sindromul Klinefelter este cea mai frecventă afecțiune cromozomială asociată cu disfuncție testiculară și infertilitate masculină. Apare la aproximativ 1 la 1 000 de nou-născuți de sex masculin. Regula la bărbații cu sindrom Klinefelter care au cariotip 47,XXY este azoospermia; oricum, bărbații cu mozaicism pot avea celule germinale, mai ales la vârste tinere. Fenotipul clinic al sindromului Klinefelter poate fi heterogen, posibil din cauza mozaicismului, a polimorfismului genei receptorului pentru androgeni, a nivelurilor variabile de testosteron sau a altor factori genetici. Histologia testiculară arată hialinizarea tubulilor seminiferi și absența spermatogenezei. Deși funcția lor este scăzută, numărul celulelor Leydig pare a fi crescut. Testosteronul este scăzut, iar estradiolul este crescut, ducând la trăsături clinice de subvirilizare și ginecomastie. Bărbații cu sindrom Klinefelter au un risc crescut de a face lupus eritematos sistemic, cancer mamar, limfom non-Hodgkin, cancer pulmonar și un risc scăzut de cancer de prostată. Mamografia periodică pentru urmărirea cancerului de sân este recomandată pacienților de sex masculin cu sindrom Klinefelter. Fertilitatea a fost obținută prin injectarea intracitoplasmatică a spermei obținute chirurgical prin biopsie testiculară la bărbații cu sindrom Klinefelter, incluzând unii bărbați cu forme non-mozaicate de sindrom Klinefelter.

Criptorhidismul

Criptorhidismul apare atunci când coborârea testiculului este incompletă din cavitatea abdominală la nivelul scrotului. Aproape 3% dintre nou-născuții de sex masculin la termen și 30% dintre prematuri au cel puțin un testicul necoborât la naștere, dar coborârea este definitivată în primele săptămâni de viață. Incidența criptorhidismului este < 1% până la 9 luni de viață. Androgenii reglează atât coborârea transabdominală, cât și pe cea inghinoscrotală a testiculului, prin degenerarea ligamentului craniosuspensor și, respectiv, scurtarea gubernaculului. Mutații ale INSL3 și

ale receptorului său, care reglează coborârea testiculară în porțiunea transabdominală au fost descoperite la unii dintre pacienții cu criptorhidism.

Criptorhidismul se asociază cu un risc crescut de malignitate și infertilitate. Criptorhidismul unilateral, chiar dacă este corectat înainte de pubertate, se asociază cu o densitate scăzută a spermatozoizilor, reflectând probabil afectarea nerecunoscută a testiculului coborât în totalitate sau implicarea altor factori genetici. Dovezi epidemiologice, clinice și moleculare susțin ideea că criptorhidismul, hipospadiasul, spermatogeneza scăzută și cancerul testicular pot fi în relație de cauzalitate cu modificări genetice și de mediu frecvente și sunt componente ale sindromului de disgenezie testiculară.

Afecțiuni testiculare dobândite

Orhita virală poate fi cauzată de virusul urlian, echovirus, virusul coriomeningitei limfocitare și de grupul de arbovirusuri. Orhita are o fecvență de unu la patru dintre bărbații adulți cu oreion; este unilaterală la aproape două treimi și bilaterală la ceilalți. Orhita se dezvoltă de obicei la câteva zile după debutul parotiditei, dar o și poate precede. Testiculele pot reveni la dimensiunea și funcția normală sau pot să sufere de atrofie. Analiza spermei revine la normal la trei pătrimi dintre bărbații cu implicare unilaterală, dar doar la o treime dintre cei cu orhită bilaterală. *Traumatismele*, în care este inclusă și torsiunea testiculului, pot de asemenea determina atrofie testiculară secundară. Poziția expusă a testiculelor în scrot le face susceptibile atât la traumatisme fizice, cât și termice, mai ales la bărbații cu meserii riscante.

Testiculele sunt sensibile la *efectele radiațiilor*. Doze > 200 mGy (20 rad) se asociază cu niveluri crescute de FSH și LH și afectarea spermatogoniilor. După aproximativ 800 mGy (80 rad), oligospermia și azoospermia se pot desfășura, iar dozele mai mari obliterează epiteliul germinal. Deficitul permanent de androgeni la bărbații adulți este rar postradioterapie; chiar și așa, majoritatea băieților tratați cu radioterapie țintită direct asupra testiculului pentru leucemia limfoblastică acută au permanent niveluri scăzute de testosteron. Banca de spermă trebuie luată în considerare înaintea începerii radioterapiei sau a chimioterapiei.

Medicamentele interferează cu funcția testiculară prin câteva mecanisme, incluzând inhibarea sintezei de testosteron (de exemplu, ketoconazol), blocarea acțiunii androgenilor (de exemplu, spironolactona), creșterea estrogenilor (de exemplu, marijuana) sau inhibarea directă a spermatogenezei (de exemplu, chimioterapia).

Chimioterapia combinată pentru leucemia acută, boala Hodgkin, cancerul testicular sau alte tipuri de cancer poate scădea funcția celulelor Leydig și determina infertilitate. Gradul disfuncției gonadale depinde de tipul agentului chimioterapic, de doză și de durata terapiei. Din cauza ratelor mari de răspuns și a vârstei tinere a acestor bărbați, chimioterapia cancerului a scos la iveală alte complicații pe termen lung, precum deficitul de androgeni și infertilitatea. Ciclofosfamida și combinațiile terapeutice care conțin procarbazină au în mod particular efect toxic asupra celulelor germinale. Astfel, 90% dintre bărbații cu limfom Hodgkin care primesc terapie cu MOPP (mecloretamină, oncovină, procarbazină, prednison) dezvoltă azoospermie sau oligozoospermie extremă; noile scheme terapeutice care nu includ procarbazina, cum ar fi ABVD (adriamicină, bleomicină, vinblastină, dacarbazină), sunt mai puțin toxice asupra celulelor germinale.

Alcoolul, atunci când este consumat în exces pentru perioade lungi de timp, scade testosteronul, fapt independent de afectarea hepatică sau malnutriție. Nivelurile crescute de estradiol și scăzute de testosteron pot să apară la bărbații care iau digitală.

Istoricul ocupațional și recreațional trebuie efectuat cu atenție la toți bărbații cu infertilitate, datorită efectelor toxice asupra spermatogenezei ale multor *agenți chimici*. Factorii de mediu cunoscuți care presupun un risc crescut includ microundele, ultrasunetele și substanțele chimice, precum dibromclorpropan nematocid, cadmiu, ftalați și plumb. Se spune că la unele popoare densitatea spermei a scăzut cu aproximativ 40% în ultimii 50 de ani. Estogenii și antiandrogenii din mediu pot fi parțial responsabili.

Insuficiența testiculară se dezvoltă ca parte a *insuficienței autoimune poliglandulare* (Cap. 23). Anticorpii îndreptați împotriva spermei pot determina infertilitate masculină izolată. În unele cazuri, acești anticorpi sunt un fenomen secundar ca rezultat al obstrucției ductului sau vasectomiei. Bolile granulomatoase pot afecta testiculul, iar atrofia testiculară apare la 10–20% dintre bărbații cu lepră lepromatoasă, din cauza invaziei directe a țesutului de către micobacterii. Inițial sunt afectați tubulii, urmați de endarterită și distrucția celulelor Leydig.

Bolile sistemice pot cauza disfuncție testiculară primară adăugat supresiei producției de gonadotropi. În ciroză, o anomalie combinată a hipofizei și a testiculelor duce la o producție scăzută de testosteron, independent de efectele toxice ale etanolului. Preluarea hepatică scăzută a androstendionului suprarenalian duce la conversia extraglandulară a estronei la estradiol, care inhibă parțial LH. Atrofia testiculară și ginecomastia sunt prezente la aproximativ jumătate dintre bărbații cu ciroză. În insuficiența renală cronică, sinteza de androgeni și producția de spermă scad în ciuda gonadotropilor crescuți. Nivelul crescut de LH este determinat de clearance-ul redus, dar acesta nu readuce producția de testosteron la normal. Aproape o pătrime dintre bărbații cu insuficiență renală au hiperprolactinemie. Îmbunătățirea producției de testosteron prin hemodializă este incompletă, dar transplantul renal reușit poate readuce funcția testiculară la normal. Atrofia testiculară este prezentă la o treime dintre bărbații cu siclemie. Defectul este fie la nivel testicular, fie la nivel hipotalamo-hipofizar. Densitatea spermei poate să scadă temporar după boli febrile acute, dar producția de testosteron rămâne neschimbată. Infertilitatea la bărbații cu boală celiacă este asociată

cu un pattern hormonal tipic rezistenței la androgeni, adică niveluri crescute de testosteron și LH.

Bolile neurologice care se asociază cu alterarea funcției testiculare includ distrofia miotonică, atrofia musculară spinobulbară și paraplegia. În distrofia musculară, testiculele mici se pot asocia atât cu scăderea funcției celulelor Leydig, cât și cu spermatogeneza. Atrofia musculară spinobulbară este cauzată de expansiunea secvențelor repetitive de glutamină în regiunea amino-terminală a AR; această expansiune scade funcția AR, dar este neclar cum această modificare este legată de manifestările neurologice. Bărbații cu atrofie musculară spinobulbară au frecvent ca manifestări tardive subvirilizare și infertilitate. Leziunile măduvei spinale care determină paraplegie pot duce la o scădere temporară a nivelurilor de testosteron și pot cauza alterări permanente ale spermatogenezei; unii pacienți își mențin capacitatea de a ejacula și de a avea erecție.

SINDROMUL REZISTENȚEI LA ANDROGENI

Mutații ale AR determină rezistență la acțiunea testosteronului și DHT. Aceste mutații X-linkate sunt asociate cu grade variabile de dezvoltare fenotipică masculină defectuoasă și subvirilizare (Cap. 7). Deși nu sunt sindroame propriu-zise de rezistență la hormoni, două afecțiuni genetice scad conversia testosteronului la steroizi sexuali activi. Mutații ale genei *SRD5A2* care codează 5α-reductaza tip 2 previn conversia testosteronului la DHT, ceea ce este necesar pentru o dezvoltare normală a organelor genitale externe masculine. Mutații ale genei *CYP19*, care codează aromataza, previn conversia testosteronului la estradiol. Bărbații cu mutații ale *CYP19* suferă de fuzionare tardivă a epifizelor, statură înaltă, proporții eunucoide și osteoporoză, în concordanță cu dovezile de la un individ cu afectarea receptorului estrogenic care arată că acțiunile testosteronului sunt mediate indirect prin estrogen.

GINECOMASTIA

Ginecomastia se referă la mărirea sânilor unui bărbat. Este cauzată de acțiunea în exces a estrogenilor și, de obicei, este rezultatul unui raport estrogen/androgen crescut. Ginecomastia adevărată se asociază cu țesut glandular mamar care are un diametru > 4 cm și este frecvent sensibil. Mărirea țesutului glandular trebuie diferențiată de excesul de țesut adipos: țesutul glandular este mai ferm și conține cordoane cu textură fibroasă. Ginecomastia apare ca un fenomen fiziologic la nou-născuți (din cauza transferului transplacentar de estrogeni materni și placentari), în timpul pubertății (raport crescut estrogen/androgen în stadiile precoce ale pubertății) și odată cu vârsta (creșterea țesutului adipos și creșterea activității aromatazei), dar la fel poate rezulta în urma condițiilor patologice asociate cu deficit de androgeni și exces de estrogeni. Prevalența ginecomastiei crește cu vârsta și indicele de masă corporală (IMC), probabil din cauza creșterii activității aromatazei în țesutul adipos. Medicamentele care modifică metabolismul sau acțiunea androgenilor pot cauza, de asemenea, ginecomastie. Riscul relativ de cancer mamar este crescut la bărbații cu ginecomastie, deși riscul absolut este relativ mic.

GINECOMASTIA PATOLOGICĂ

Orice cauză de *deficit de androgeni* poate duce la ginecomastie, ceea ce reflectă un raport estrogen/androgen crescut, având în vedere faptul că sinteza de estrogeni are loc prin aromatizarea androgenilor suprarenalieni restanți și a celor gonadali. Ginecomastia este o caracteristică a sindromului Klinefelter (Cap. 7). Afecțiunile asociate cu *rezistență la androgeni* pot și ele să determine ginecomastie. *Producția în exces a estrogenilor* poate fi cauzată de tumori, incluzând tumori izolate ale celulelor Sertoli sau în asociere cu sindromul Peutz-Jegher sau complexul Carney. Tumorile care secretă hCG, inclusiv tumorile testiculare, stimulează sinteza estrogenilor în celulele Leydig. *O conversie crescută a androgenilor în estrogeni* poate fi rezultatul unei disponibilități crescute a substratului (androstendion) pentru transformare extraglandulară (CAH, hipertiroidism și majoritatea tumorilor suprarenale feminizante) sau al catabolismului scăzut al androstendionului (boli hepatice), astfel încât precursorii androgenului să fie deviați către aromatază în periferie. Obezitatea se asociază cu aromatizarea crescută a precursorilor androgenilor în estrogeni. Activitatea aromatazei extraglandulare poate fi crescută și în tumori hepatice sau de glandă suprarenală sau rar în afecțiuni moștenite. Au fost descrise mai multe familii cu *activitate crescută a aromatazei periferice*, moștenită ca o afecțiune autozomal dominantă sau X-linkată. În unele familii cu această afecțiune, o inversiune în cromozomul 15q21.2-3 face ca gena *CYP19* să fie activată de elementele reglatorii ale genelor adiacente, rezultând o producție excesivă de estrogeni în țesutul adipos și alte țesuturi extragonadale. *Medicamentele* pot determina ginecomastie, acționând direct ca substanțe estrogenice (de exemplu, contraceptivele orale, fitoestrogenii, digitala), inhibând sinteza androgenilor (de exemplu, ketoconazol) sau acțiunea acestora (de exemplu, spironolactona).

Deoarece până la două treimi dintre băieții aflați la pubertate și jumătate dintre bărbații spitalizați au țesut glandular palpabil care este benign, nu sunt indicate investigații minuțioase sau intervenții la toți bărbații care se prezintă cu ginecomastie (**Fig. 8-5**). Pe lângă dimensiunile ginecomastiei, debutul recent, creșterea rapidă, țesutul sensibil și apariția acesteia la un subiect slab ar trebui să ridice problema unei evaluări mai detaliate. Aceasta trebuie să includă o anamneză atentă a medicației luate, măsurarea și examinarea testiculelor, evaluarea virilizării, a funcției hepatice și determinări hormonale care să includă testosteronul, estradiolul, androstendionul, LH și hCG. La pacienții cu testicule foarte mici ar trebui obținut un cariotip pentru a exclude

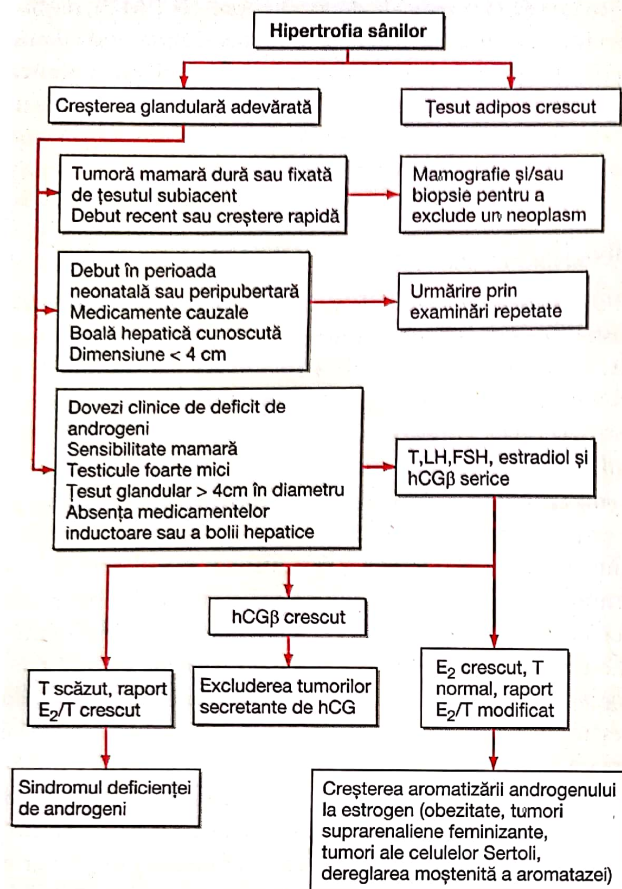


FIGURA 8-5
Evaluarea ginecomastiei. E_2, 17β-estradiol; FSH, hormon foliculo-stimulant; hCGβ, gonadotropina corionică umană β; LH, hormonul luteinizant; T, testosteronul.

sindromul Klinefelter. În pofida evaluării detaliate, etiologia este stabilită la mai puțin de jumătate dintre pacienți.

TRATAMENT Ginecomastia

Atunci când cauza primară poate fi identificată și corectată, mărirea sânilor cedează în decursul câtorva luni. Chiar și așa, dacă ginecomastia este de durată lungă, atunci intervenția chirugicală este cea mai eficientă terapie. Indicațiile pentru intervenție chirurgicală includ problemele psihologice severe și/sau cosmetice, creștere sau sensibilitate continuă și suspiciunea de neoplasm. La pacienții cu ginecomastie dureroasă și la care nu se poate interveni chirurgical, tratamentul cu antiestrogeni precum tamoxifenul (20 mg/zi) poate reduce durerea și mărimea țesutului glandular la peste jumătate din pacienți. Antagoniștii receptorului estrogenic, tamoxifenul și raloxifenul, au fost raportați în studii mici ca reducători ai mărimii sânilor la bărbații cu ginecomastie pubertară, deși regresia completă a mărimii sânilor este neobișnuită în cazul administrării acestor medicamente. Inhibitorii de aromatază pot fi eficienți în fazele proliferative precoce ale acestei afecțiuni. Oricum, în studii randomizate la bărbați cu ginecomastie staționară, anastrozolul nu a fost mai eficient decât placebo în reducerea dimensiunii sânilor.

MODIFICĂRI LEGATE DE VÂRSTĂ ALE FUNCȚIEI REPRODUCTIVE MASCULINE

Un număr de studii longitudinale și cross-secționale (de exemplu, Studiul longitudinal despre îmbătrânire Baltimore, Studiul despre îmbătrânirea masculină Massachusetts, Studiul european despre îmbătrânirea masculină) au stabilit că, odată cu vârsta, concentrațiile de testosteron scad. Acest declin legat de vârstă începe în decada a treia de viață și progresează încet; rata de declin a concentrațiilor de testosteron este mai mare la bărbații obezi, bărbații bolnavi de ciroză, cei cu boli cronice și cei care iau medicamente, față de bărbații vârstnici sănătoși. Deoarece concentrațiile de SHBG sunt mai mari la bărbații vârstnici decât la cei mai tineri, concentrațiile de testosteron liber sau biodisponibil scad odată cu vârsta în proporție mai mare decât concentrația de testosteron total. Declinul legat de vârstă al testosteronului este determinat de defectele care se regăsesc la toate nivelurile axei hipotalamo-hipofizo-testiculare: secreția pulsatilă de GnRH este atenuată, răspunsul LH la GnRH este redus, iar răspunsul testicular la LH este scăzut. Oricum, creșterea gradată a LH odată cu vârsta sugerează faptul că disfuncția testiculară este cauza principală a declinului concentrației de androgeni. Termenul *andropauză* a fost folosit pentru a sugera declinul concentrațiilor de testosteron legat de vârstă; acest termen este unul impropiu, deoarece nu există o perioadă individuală în care concentrațiile de testosteron să scadă abrupt.

În studiile epidemiologice, concentrațiile de testosteron total și biodisponibil scăzute s-au asociat cu scăderea masei și a forței masei musculare a scheletului apendicular, scăderea funcțiilor fizice propriu-zise, creșterea țesutului adipos visceral, rezistență la insulină și risc crescut de boală coronariană și deces. O analiză a semnelor și a simptomelor la bărbații în vârstă din cadrul Studiului european despre îmbătrânirea masculină a arătat o asociere de tip sindrom între simptomele sexuale și fizice cu nivelul testosteronului < 320 ng/dL în comunitățile de bărbați bătrâni. În analiza sistematică a studiilor randomizate controlate, terapia cu testosteron la bărbații în vârstă sănătoși cu niveluri de testosteron scăzute sau aproape de normal s-a asociat cu un câștig în ceea ce privește masa corporală, forța de apucare și funcțiile fizice propriu-zise, comparativ cu placebo. De asemenea, terapia cu testosteron aduce o îmbunătățire considerabilă în ceea ce privește densitatea minerală osoasă vertebrală, dar nu și a celei femurale. Terapia cu testosteron la bărbații în vârstă, cu disfuncție sexuală și nivel de testosteron clar scăzut, îmbunătățește libidoul, dar efectele

testosteronului asupra funcției erectile și a răspunsului la inhibitorii selectivi de fosfodiesterază au fost inconstante. Nu s-a demonstrat că această terapie ar îmbunătăți scorurile de depresie, riscul de fractură, funcții cognitive sau de evoluție clinică la bărbații în vârstă. Mai mult, nici riscurile pe termen lung, nici beneficiile clinice ale terapiei cu testosteron la bărbații în vârstă nu au fost demonstrate de studii adecvate. Deși nu există nicio dovadă că testosteronul ar provoca cancer de prostată, există îngrijorarea conform căreia terapia cu testosteron ar putea induce creșterea unui cancer de prostată subclinic sau exacerbarea bolilor cardiovasculare. Un studiu randomizat despre testosteron la bărbații în vârstă, cu mobilitate limitată și boli cronice asociate, precum diabet zaharat, cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială și dislipidemie a raportat creșterea numărului de evenimente cardiovasculare la bărbații de pe brațul studiului care a primit testosteron, comparativ cu cei din brațul care a primit placebo. Screeningul populațional al tutror bărbaților în vârstă pentru nivel scăzut al testosteronului nu este recomandat, iar testarea trebuie limitată la bărbații care prezintă simptome sau caracteristici fizice ce pot fi atribuite deficitului de androgeni. Terapia cu testosteron nu este recomandată tuturor bărbaților în vârstă cu niveluri scăzute de testosteron. La bărbații vârstnici cu simptome importante ale deficitului de androgeni care au niveluri de testosteron < 200 ng/dL, terapia cu testosteron poate fi luată în considerare, dar trebuie aplicată individual și instituită după discuții prudente despre riscuri și beneficii (vezi „Substituția cu testosteron" mai jos).

Morfologia testiculară, producția seminală și fertilitatea sunt menținute până la o vârstă foarte înaintată la bărbați. Deși s-a ridicat problema creșterii mutațiilor celulelor germinale și a afectării mecanismelor de reparare ale ADN-ului odată cu vârsta, frecvența aneuploidiei cromozomiale și a anomaliilor structurale nu este crescută în sperma bărbaților în vârstă. Oricum, incidența bolilor autozomal dominante, cum sunt acondroplazia, polipoza colonică, sindromul Marfan și sindromul Apert crește la copiii rezultați din tați cu vârstă înaintată, în concordanță cu transmiterea mutațiilor sporadice nonsens.

ABORDAREA PACIENTULUI Deficitul de androgeni

Hipogonadismul se caracterizează frecvent prin impuls sexual scăzut, frecvență redusă a raporturilor sexuale sau inabilitatea menținerii erecției, reducerea creșterii bărbii, pierderea masei musculare, dimensiune testiculară scăzută și ginecomastie. Mai puțin de 10% dintre pacienți doar cu disfuncție erectilă au deficit de testosteron. Cu toate acestea, este util să căutăm constelația de semne și simptome care să ne sugereze prezența deficitului de androgeni. Cu excepția situațiilor extreme, aceste caracteristici clinice pot fi dificil de diferențiat de modificările care apar odată cu vârsta. Mai departe, deficitul de androgeni se poate instala treptat. Deși studiile populaționale precum Massachusetts Male Aging Study și Baltimore Longitudinal Study of Aging au raportat o prevalență mare a nivelurilor scăzute de testosteron la bărbații de vârstă medie sau mai în vârstă, declinul testosteronului legat de vârstă ar trebui diferențiat de hipogonadismul clasic, cauzat de afecțiunile testiculare, hipofizare sau hipotalamice.

Când simptomele sau caracteristicile clinice sugerează posibilitatea prezenței deficitului de androgeni, evaluarea paraclinică se inițiază prin măsurarea testosteronului total, preferabil dimineața, folosind o analiză sigură precum LC-MS/MS (Fig. 8-6). Un nivel constant scăzut de testosteron < 300 ng/dL, măsurat printr-un test de încredere, în asociere cu simptomele furnizează dovezi pentru diagnosticul de deficit de testosteron. Un nivel matinal de testosteron > 350 ng/dL face diagnosticul de deficit de testosteron improbabil. La bărbații cu un nivel al testosteronului între 200 și 350 ng/dL, testosteronul total trebuie repetat, iar nivelul de testosteron liber ar trebui și el determinat. La bărbații în vârstă și la pacienții cu alte afecțiuni clinice care sunt asociate cu alterarea nivelelor de SHBG, o determinare directă a nivelului de testosteron liber prin dializă de echilibru poate fi utilă în a demasca deficitul de testosteron.

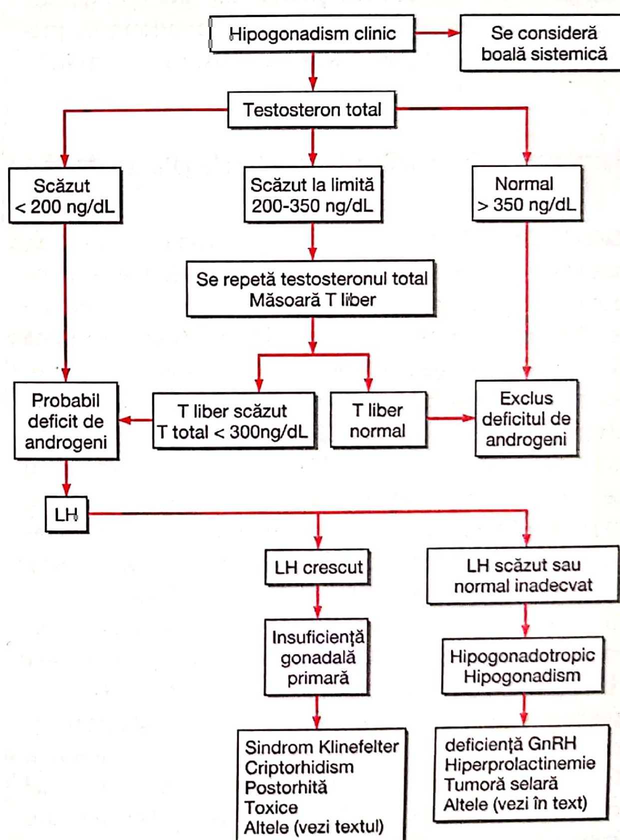


FIGURA 8-6
Evaluarea hipogonadismului. GnRH, hormonul eliberator al gonadotropilor; LH, hormonul luteinizant; T, testosteron.

Atunci când deficitul de androgeni a fost confirmat prin concentrațiile joase ale testosteronului, trebuie determinat LH-ul pentru a încadra pacientul ca având hipogonadism primar (LH crescut) sau secundar (LH scăzut sau aproape normal). Un nivel crescut de LH arată că defectul se află la nivel testicular. Cauze frecvente de insuficiență testiculară primară includ sindromul Klinefelter, infecția cu HIV, criptorhidismul necorectat, agenții chimioterapici folosiți pentru neoplasme, radiațiile, orhiectomia chirurgicală și orhitele infecțioase anterioare. Dacă nu se găsesc cauze de insuficiență testiculară primară la bărbații cu testosteron scăzut și LH crescut, atunci trebuie efectuat un cariotip pentru a exclude sindromul Klinefelter. Bărbații care au testosteron scăzut, dar niveluri de LH scăzute sau aproape normale au hipogonadism secundar; afecțiunea lor se află la nivel hipotalamic-hipofizar. Cauze frecvente de hipogonadism secundar dobândit includ leziunile înlocuitoare de spațiu ale șeii, hiperprolactinemia, bolile cronice, hemocromatoza, exercițiile excesive și abuzul de substanțe. Determinarea PRL și examenul RMN al regiunii hipotalamo-hipofizare pot fi de folos pentru a exclude o leziune înlocuitoare de spațiu. Pacienții la care cauzele cunoscute de hipogonadism hipogonadotropic au fost excluse sunt clasificați ca având IHH. Nu este neobișnuit ca afecțiuni congenitale care determină hipogonadism hipogonadotropic, precum sindromul Kallmann, să fie diagnosticate la adult.

TRATAMENT Disfuncția reproductivă legată de vârstă

GONADOTROPINE Terapia cu gonadotropine se folosește pentru a redobândi fertilitatea la pacienții cu deficit de gonadotropi de orice cauză. Sunt disponibile câteva preparate cu gonadotropine. Gonadotropina umană de menopauză (hMG; purificată din urina femeilor aflate la menopauză) conține 75 UI de FSH și 75 UI de LH pe flacon. hCG (purificată din urina femeilor gravide) are o activitate mai mică a FSH-ului, iar LH seamănă cu cel propriu prin capacitatea de a stimula celulele Leydig să producă testosteron. Acum este disponibil și LH-ul recombinant. Din cauza costului mare al hMG, tratamentul este de obicei început doar cu hCG, iar hMG este adăugată mai târziu, pentru a stimula etapele dezvoltării spermatidelor dependente de FSH. FSH-ul uman recombinant (hFSH) este acum disponibil și este identic cu hFSH urinar purificat în ceea ce privește activitatea biologică și farmacocinetica *in vitro* și *in vivo*, deși subunitatea β matură a hFSH recombinant are cu aproximativ șapte aminoacizi mai puțin. hFSH recombinant este disponibil în fiole care conțin 75 UI (aproximativ 7,5 μg FSH) din care > 99% este conținut proteic. Odată ce spermatogeneza este restabilită prin terapia combinată de FSH cu LH, hCG singură este suficientă pentru a menține spermatogeneza.

Deși a fost folosită o varietate de scheme terapeutice, o doză rezonabilă pentru începutul terapiei este reprezentată de 1 500-2 000 UI de hCG sau LH uman recombinant (rhLH) administrat intramuscular de trei ori pe săptămână. Nivelurile de testosteron trebuie măsurate la 6-8 săptămâni și la 48-72 de ore după injecția cu hCG sau rhLH; dozele de hCG/rhLH trebuie ajustate astfel încât nivelurile de testosteron să ajungă aproape de normal sau la o medie a valorilor normale. Până ca spermatogeneza să fie restabilită poate dura câteva luni; astfel, este important să avertizăm pacienții asupra duratei și costurilor posibile legate de tratament și să oferim estimări precaute ale ratei de succes. Dacă nivelul de testosteron este mediu sau aproape de normal, dar concentrația spermei este mică după 6 luni de tratament doar cu hCG, atunci trebuie adăugat FSH. Acest lucru se poate face prin folosirea hMG, hFSH urinar înalt purificat sau hFSH recombinant. Alegerea dozei de FSH este empirică. O practică frecventă implică începerea tratamentului prin adăugarea a 75 UI de FSH de trei ori pe săptămână în combinație cu injecțiile cu hCG/rhLH. Dacă densitatea spermei continuă să rămână scăzută după 3 luni de tratament, doza de FSH ar trebui crescută la 150 UI. Ocazional, durata recuperării spermatogenezei poate fi > 18-24 de luni.

Cei mai buni doi factori de prognostic ai succesului pentru terapia cu gonadotropi la bărbații hipogonadotropi sunt volumul testicular la prezentare și vârsta debutului. În general, bărbații cu volum testicular > 8 mL au rate mai bune de răspuns decât cei care au un volum < 4mL. Pacienții care devin hipogonadotropici după pubertate au rate mai mari de succes decât cei ce nu au trecut prin schimbările pubertare. De obicei, spermatogeneza poate fi reinițiată doar prin hCG, cu rată mare de succes la bărbații cu debut postpubertar al hipogonadotropismului. Prezența unei anomalii testiculare primare cum ar fi criptorhidismul va atenua răspunsul testicular la terapia cu gonadotropi. Terapia androgenică anterioară nu exclude răspunsul ulterior la terapia cu gonadotropi, deși unele studii sugerează că aceasta ar atenua răspunsul.

SUBSTITUȚIA TESTOSTERONICĂ Rolul terapiei cu androgeni este de a readuce nivelurile de testosteron la normal, astfel încât modificările produse de deficitul de androgeni să fie corectate. Substituția testosteronică îmbunătățește libidoul și întreaga activitate sexuală și crește energia, masa musculară și densitatea osoasă. Beneficiile terapiei cu testosteron au fost demonstrate doar la bărbații cu deficit de androgeni dovedit, fapt indicat de nivelurile de testosteron care se aflau sub limita inferioară a normalului (< 250 ng/dL).

Testosteronul este disponibil în mai multe formule cu farmacocinetică diferită (Tabelul 8-3). Testosteronul funcționează ca un prohormon care este convertit la 17β-estradiol de aromatază și la 5α-dihidroxitestosteron

TABELUL 8-3

FARMACOLOGIA CLINICĂ A UNOR FORMULE DE TESTOSTERON

MEDICAMENT	MOD DE ADMINISTRARE	PROFIL FARMACOCINETIC	DHT ȘI E_2	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Testosteron enantat sau cipionat	150-200 mg i.m. la 2 săptămâni sau 75-100mg/ săptămână	După o singură injecție i.m., nivelul seric al T ajunge la un nivel mai mare decât cel fiziologic, apoi scade gradat la un nivel de hipogonadism la sfârșitul intervalului de dozare	Nivelurile de DHT și E_2 cresc direct proporțional cu creșterea nivelului T; raporturile T/ DHT și T/ E_2 nu se modifică	Corectează simptomele deficitului de androgeni; relativ ieftin dacă se autoadministrează; flexibilitatea dozării	Necesită injecție i.m.; vârfuri și coborâri ale nivelurilor serice ale T
Testosteron gel 1%	Disponibil în plicuri, tuburi și pompe ce conțin 5-10 g de T gel din care se administrează 50-100 mg T x 4/zi	Readuce nivelurile de T și E_2 serice la valorile fiziologice masculine	Nivelurile serice de DHT sunt mai mari și raportul T/DHT este mai mic la bărbații cu hipogonadism tratați cu T gel în comparație cu bărbații sănătoși cu funcție gonadică normală	Corectează simptomele deficitului de androgeni; oferă o flexibilitate a dozării și o aplicare ușoară; tolerabilitate cutanată bună	Posibilitatea transferului către partenera de sex feminin sau unui copil prin contact direct tegumentar; iritație cutanată la un număr mic de bărbați tratați; niveluri DHT moderat crescute
Plasture transdermic de testosteron	1 sau 2 plasturi, care eliberează exact 5-10 mg de T în 24 de ore, aplicate de 4 ori pe zi pe zonele fără presiune osoasă	Readuce nivelurile serice de T, DHT și E_2 la valorile fiziologice masculine	Raporturile T/DHT și T/E_2 sunt în intervalul fiziologic masculin	Ușor de aplicat; corectează simptomele deficitului de androgeni	Nivelul seric al T poate fi la unii dintre bărbații cu deficit de androgeni scăzut sau aproape normal; acești bărbați necesită aplicarea a doi plasturi pe zi; iritația cutanată la locul aplicării apare frecvent la mulți pacienți
Tablete de T orale, bioadezive	Tablete bioadezive x 2/zi, cu eliberare controlată a 30 mg	Absorbit din mucoasa bucală	Normalizează nivelurile serice de T și DHT la bărbații cu hipogonadism	Corectează simptomele deficitului de androgeni la bărbații sănătoși cu hipogonadism	Efecte adverse gingivale la 16% dintre bărbații tratați
Granule de testosteron	3-6 granule implantate s.c.; dozele și schema terapeutică variază în funcție de formula administrată	Se atinge un vârf seric de T la o lună, iar apoi se menține la valori normale pentru 3-6 luni, în funcție de formulă	Raporturile T/ DHT și T/E_2 nu se modifică	Corectează simptomele deficitului de androgeni	Necesită incizie chirurgicală pentru inserție; granulele pot fi împinse în exterior spontan
17-α-metil-testosteron	Acest compus 17-α-alchilat nu ar trebui folosit din cauza potențialului toxic hepatic	Activ oral			Răspunsul clinic e variabil; potențial de toxicitate hepatică; nu ar trebui folosit pentru tratamentul deficitului de androgeni
Testosteron undecanoat[a] oral	40-80 mg p.o. x 2-3/zi în timpul meselor	Când este administrat în acid oleic, T undecanoat este absorbit prin limfatice, scurtcircuitând sistemul port; variabilitate semnificativă la același individ în zile diferite și între indivizi	Raport crescut DHT/T	Avantajul administrării orale	Nu este aprobat în Statele Unite; răspuns clinic variabil, niveluri serice variabile ale T, raport crescut DHT/T

(continuarea pe pagina următoare)

TABELUL 8-3

FARMACOLOGIA CLINICĂ A UNOR FORMULE DE TESTOSTERON

MEDICAMENT	MOD DE ADMINISTRARE	PROFIL FARMACOCINETIC	DHT ȘI E_2	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Testosteron undecanoat în ulei, injectabil, cu durată lungă de acțiune	Europa: 1 000 mg i.m., urmate de 1 000 mg la 6 săptămâni și 1 000 mg la 10-14 săptămâni	Când este administrat în doze de 750-1 000 mg i.m., nivelurile serice ale T sunt menținute la valori normale la majoritatea bărbaților tratați	Nivelurile DHT și E_2 cresc proporțional cu cele ale T; raporturile T/DHT și T/E_2 nu se schimbă	Corectează simptomele deficitului de androgeni; necesită administrare ocazională	Necesită injectarea i.m. a unui volum mare (4 mL); la un număr foarte mic de bărbați a fost raportată tuse imediat postinjecție
Plasture neadeziv de testosteron	Plasturi de 2 x 60 cm^2 care distribuie aproximativ 4,8 mg/zi de T	Reface T, DHT și E_2 serice la valori fiziologice	Raporturile T/DHT și T/E_2 sunt la valori fiziologice	Se menține 2 zile	Uneori iritație cutanată

[a] Aceste formule nu sunt aprobate pentru uzul clinic în Statele Unite, dar sunt disponibile în multe țări din afara Statelor Unite. Medicii din țările în care aceste formule sunt disponibile trebuie să urmeze protocoalele aprobate pentru aceste medicamente.
Abrevieri: DHT, dihidrotestosteron; E_2, estradiol; T, testosteron.

de 5α-reductază. Astfel, în evaluarea formulelor de testosteron este important de luat în considerare dacă formula folosită poate atinge în plus și concentrațiile fiziologice de estradiol și DHT, pe lângă concentrațiile normale de testosteron. Deși concentrațiile de testosteron la limita inferioară a intervalului de valori al unui bărbat normal poate restabili funcția sexuală, încă nu este clar dacă nivelurile scăzute spre aproape de normal pot menține densitatea minerală osoasă și masa musculară. Recomandarea curentă este aceea de a readuce nivelul de testosteron la o valoare medie spre normală.

Derivații orali de testosteron Testosteronul se absoarbe bine după administrare orală, dar este rapid degradat la prima trecere prin ficat. Astfel, este greu de obținut un nivel constant de testosteron după administrarea orală a testosteronului. Derivații 17α-alchilați ai testosteronului (de exemplu, 17α-metil testosteron, oxandrolon, fluximesteron) sunt relativ rezistenți la degradarea hepatică și pot fi administrați oral; chiar și așa, din cauza potențialului hepatotoxic care include icter colestatic, pelioză și hepatoame, aceste formule nu ar trebui folosite ca substituenți testosteronici. Angioedemul ereditar cauzat de deficitul de C1 esterază este singura excepție de la recomandările generale; în aceste condiții, androgenii 17α-alchilați administrați pe cale orală sunt utili, deoarece ei stimulează sinteza hepatică de inhibitori ai C1 esterazei.

Forme injectabile de testosteron Esterificarea testosteronului în poziția 17β-hidroxi face ca molecula să devină hidrofobă și îi crește durata de acțiune. Eliberarea lentă a testosteronului esterificat dintr-un depozit uleios din mușchi explică durata lungă de acțiune. Cu cât este mai mare catena laterală, cu atât este mai hidrofob esterul și cu atât este mai mare durata de acțiune. Astfel, testosteronul enantat, cel cipionat și cel undecanoat cu catene laterale mai lungi, au durată mai lungă de acțiune decât testosteronul propionat. La 24 de ore după administrarea intramusculară a 200 mg de testosteron enantat sau cipionat, nivelul de testosteron ajunge la valori mai mari decât cele normale sau peste cel fiziologic, iar apoi scade gradat către valori de hipogonadism în următoarele două săptămâni. Administrarea bilunară de testosteron enantat sau cipionat determină vârfuri și scăderi ale nivelului de testosteron, care sunt însoțite de modificări ale dispoziției, ale dorințelor sexuale și ale nivelului energetic ale pacientului. Cinetica testosteronului enantat și a celui cipionat sunt similare. Nivelurile de estradiol și DHT sunt normale dacă substituția testosteronului se face în mod fiziologic.

Plasture transdermic cu testosteron Plasturii cu testosteron nongenitali, atunci când sunt aplicați în doze corespunzătoare, pot normaliza nivelurile de testosteron, DHT și estradiol în 4-12 ore după aplicare. Funcția sexuală și starea de bine sunt restaurate la bărbații cu deficit de androgeni, care sunt tratați cu plasturi nongenitali. Un plasture de 5 mg poate să nu fie suficient pentru a crește testosteronul la valori medii, aproape de normal la toți bărbații cu hipogonadism; unii pacienți pot necesita doi plasturi de 5 mg zilnic pentru a atinge concentrațiile țintă de testosteron. Utilizarea plasturilor cu testosteron se poate asocia cu iritații cutanate la unii indivizi.

Testosteron gel Două geluri cu testosteron, Androgel și Testim, atunci când sunt aplicate topic pe piele în doze de 5, 7,5, 10 g, pot menține concentrațiile de testosteron liber și total la valori medii către înalt-normale la bărbații cu hipogonadism. Recomandările curente sunt de a începe cu o doză de 50 mg și de a ajusta doza

pe baza nivelurilor testosteronului. Avantajele testosteronului gel includ uşurinţa aplicării şi flexibilitatea dozării. Îngrijorarea vine din posibilitatea transferului de gel, din neatenţie, partenerului sexual sau copiilor care pot veni în contact cu pacientul. Raportul DHT/testosteron este mai mare la bărbaţii trataţi cu testosteron gel decât la cei sănătoşi. De asemenea, există o variabilitate importantă a nivelurilor de testosteron seric intra- şi interindividuală la bărbaţii trataţi cu gel transdermic.

Testosteronul adeziv bucal Sunt disponibile tablete orale de testosteron care aderă la mucoasa bucală şi eliberează testosteronul pe măsură ce se dizolvă. După aplicarea de două ori pe zi a tabletelor de 30 mg, nivelul seric de testosteron este menţinut în limite normale la majoritatea bărbaţilor trataţi pentru hipogonadism. Efectele adverse includ ulceraţii bucale şi probleme gingivale la câţiva subiecţi. Efectele alimentelor şi ale periajului dentar asupra absorbţiei nu au fost studiate în detaliu.

Implanturile de testosteron cristalin pot fi inserate în ţesutul subcutanat prin intermediul unui trocar, după o incizie mică a pielii. Testosteronul este eliberat prin eroziunea de suprafaţă a implantului şi este absorbit în circulaţia sistemică. Două până la şase implanturi a câte 200 mg pot menţine testosteronul la valori medii până la înalt-normale pentru aproape 6 luni. Posibilele dezavantaje includ: incizia pielii pentru inserţie, îndepărtarea sau expulzarea spontană şi fibroză la locul implantului.

Formule de testosteron care nu sunt disponibile în Statele Unite Testosteronul undecanoat, atunci când este administrat oral în acid oleic, este absorbit în principal prin limfatice în circulaţia sistemică şi este cruţat de degradare la primul pasaj hepatic. Dozele orale de 40-80 mg, de două sau trei ori pe zi, se folosesc în mod obişnuit. Oricum, răspunsul clinic este variabil şi suboptimal. Raportul DHT/testosteron este mai mare la bărbaţii cu hipogonadism trataţi cu testosteron oral undecanoat în comparaţie cu bărbaţii cu funcţie gonadotropică normală.

După doza iniţială, testosteronul undecanoat în ulei cu durată lungă de acţiune, atunci când este administrat intramuscular la fiecare 12 săptămâni, menţine testosteronul, estradiolul şi DHT serice la valori normale şi corectează simptomele deficitului de androgeni la majoritatea bărbaţilor trataţi. Oricum, injectarea unui volum mare (4 mL) este un dezavantaj relativ.

Noi formule de androgeni Un număr de formule androgenice cu o farmacinetică mai bună sau cu profile mai selective ale activităţii se află în cercetare. Doi esteri cu acţiune lungă, testosteronul buciclat şi cel undecanoat, pot menţine concentraţiile de testosteron circulant în intervalul de valori normale pentru 7-12 săptămâni după injectare intramusculară. Primele studii clinice au demonstrat fezabilitatea testosteronului sublingual sau bucal. 7α-metil-19-nortestosteron este un androgen care nu poate fi redus în poziţia 5α; astfel, în comparaţie cu testosteronul, are o activitate de agonist mai mare în muşchi şi în supresia gonadotropilor, dar o activitate mai mică la nivelul prostatei.

Modulatorii selectivi ai receptorului de androgen (SARM) sunt o clasă de liganzi ai receptorului de androgen care se leagă de acesta şi au acţiuni specifice ţesutului în care ajung. Un număr de SARM nesteroidieni ce acţionează ca agonişti compleţi pe muşchi şi os şi cruţă prostata în grade variate au ajuns în fazele I şi II ale studiilor umane. SARM nesteroidieni nu reprezintă un substrat nici pentru 5α-reductaza steroidiană, nici pentru CYP19 aromatază. SARM legat de AR induce modificări conformaţionale specifice în proteina AR, care mai departe modulează interacţiunea proteină-proteină dintre AR şi coreglatori, ceea ce în final duce la reglarea expresiei genei în funcţie de ţesut.

Utilizarea famacologică a androgenilor Androgenii şi SARM sunt evaluaţi ca terapie anabolică pentru restricţiile funcţionale asociate cu îmbătrânirea şi cu boala cronică. Suplimentele de testosteron cresc masa musculară scheletală, forţa voluntară maximală şi forţa voluntară la bărbaţii sănătoşi, la cei cu hipogonadism, la cei în vârstă cu nivel scăzut al testosteronului, la bărbaţi infectaţi cu HIV şi pierdere ponderală şi la cei care primesc glucocorticoizi. Aceste efecte anabolice ale testosteronului sunt în funcţie de doză şi de concentraţia sangvină. Reevaluările sistematice au arătat că terapia cu testosteron la bărbaţii infectaţi cu HIV şi pierdere ponderală promovează îmbunătăţirea greutăţii corporale, a masei musculare corporale, a forţei musculare şi a indicilor de depresie, ceea ce a dus la recomandarea ca testosteronul să fie considerat terapie adjuvantă la bărbaţii infectaţi cu HIV care prezintă pierdere ponderală inexplicabilă şi au un nivel scăzut al testosteronului. La fel, la bărbaţii trataţi cu glucocorticoizi, terapia cu testosteron trebuie luată în considerare pentru a menţine masa şi forţa musculară, dar şi densitatea osoasă vertebrală. Nu se ştie dacă terapia cu testosteron la bărbaţii în vârstă, cu limitarea funcţiilor, este sigură şi eficientă în a îmbunătăţi funcţionarea fizică şi calitatea vieţii legată de starea de sănătate, precum şi în a reduce dizabilităţile. Preocupările legate de posibilele efecte adverse ale testosteronului asupra prostatei şi asupra evenimentelor cardiovasculare au încurajat dezvoltarea modulatorilor selectivi ai receptorilor pentru androgeni care sunt în mod special anabolizanţi şi cruţă prostata.

Administrarea de testosteron induce hipertrofia ambelor tipuri de fibre 1 şi 2 şi creşte numărul celulelor satelite (celule progenitoare musculare), dar şi numărul nucleilor musculari. Androgenii promovează diferenţierea celulelor progenitoare multipotente, mezenchimale pe linie adipoasă. Testosteronul poate avea efecte adiţionale



pe replicarea celulelor satelite și pe sinteza proteinelor musculare, ceea ce poate contribui la o creștere a masei musculare scheletale.

Alte indicații ale terapiei cu androgeni sunt: anemia din cauza insuficienței măduvei hematogene (o indicație înlocuită de mult de eritropoietină) și angioedemul ereditar.

Contracepția hormonală masculină bazată pe combinația administrării de testosteron și inhibitori de gonadotropine Dozele de testosteron mai mari decât cele fiziologice (200 mg de testosteron enantat săptămânal) inhibă secreția de LH și FSH și induc azoospermia la 50% dintre bărbații albi și > 95% dintre cei asiatici. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a sprijinit studii de eficacitate multicentrică prin care s-a arătat că supresia spermatogenezei la azoospermie sau oligozoospermie severă (< 3 milioane/mL) prin administrarea de testosteron la bărbați reprezintă o contracepție eficientă. Îngrijorarea legată de efectele adverse ale dozelor de testosteron peste limita fiziologică a dus la investigarea schemelor care combină alți inhibitori de gonadotropi, cum sunt antagoniștii de GnRH și progestinele, cu înlocuirea dozelor de testosteron. Etonogestrelul oral zilnic în combinație cu testosteronul decanoat intramuscular la fiecare 4-6 săptămâni induce azoospermie sau oligozoospermie (densitatea spermei < 1 milion/mL) la 99% dintre bărbații tratați pe o perioadă de peste un an. Schema terapeutică a fost asociată cu creșterea în greutate, scăderea volumului testicular și scăderea plasmatică a HDL-colesterolului, iar siguranța pe termen lung încă nu a fost dovedită. Modulatorii selectivi ai receptorilor de androgeni care sunt inhibitori mai potenți ai gonadotropinelor decât testosteronul și cruță prostata promit să aibă potențial contraceptiv.

Scheme recomandate pentru substituția androgenilor Esterii testosteronului se administrează în mod obișnuit în doze de 75-100 mg intramuscular în fiecare săptămână sau 150-200 mg la fiecare două săptămâni. Pot fi aplicați zilnic pe pielea spatelui, a coapsei sau a membrului superior, departe de zonele de presiune, unul sau doi plasturi de testosteron de 5 mg. Testosteronul gel este aplicat în mod tipic pe o bucată de piele acoperită într-o doză de 5-10 g zilnic; pacienții ar trebui să se spele pe mâini după aplicarea gelului. Tabletele de testosteron bucal bioadeziv într-o doză de 30 mg se aplică uzual de două ori pe zi pe mucoasa bucală.

Stabilirea eficacității terapiei de substituție a testosteronului Deoarece nu există un marker clinic folositor pentru evaluarea acțiunii androgenilor, restabilirea nivelurilor de testosteron în intervalul mediu spre normal rămâne scopul terapiei. Determinarea LH sau FSH nu sunt de folos în evaluarea adecvată a substituției testosteronice. Testosteronul trebuie măsurat la 3 luni după inițierea terapiei, pentru a evalua eficiența acesteia. Există o variabilitate interindividuală importantă a nivelurilor serice de testosteron, probabil din cauza diferențelor genetice legate de clearance-ul testosteronului. La pacienții tratați cu testosteron enantat sau cipionat, nivelul de testosteron ar trebui să fie între 300-600 ng/dL la o săptămână după injecție. Dacă nivelul de testosteron este în afara acestui interval, trebuie făcute modificări fie la nivelul dozelor, fie la nivelul intervalului dintre injecții. La bărbații tratați cu plasturi dermici, gel sau testosteron bucal, nivelul de testosteron ar trebui să fie mediu spre normal (500-700 ng/dL) la 4-12 ore după aplicare. Dacă nivelul de testosteron se află în afara acestor valori, doza trebuie ajustată.

Obiectivele importante ale terapiei de substituție a testosteronului sunt refacerea funcției sexuale, a caracterelor sexuale secundare, a energiei și menținerea sănătății mușchilor și a oaselor. Pacientul trebuie întrebat despre apetitul și activitatea sexuală, despre prezența erecțiilor matinale și despre capacitatea de a obține și menține o erecție adecvată pentru întreținerea unui act sexual. Unii dintre bărbații cu hipogonadism continuă să se plângă de disfuncție sexuală chiar și după ce terapia de substituție a fost instituită; acești pacienți pot beneficia în urma consilierii. Creșterea părului ca răspuns la substituția androgenică este variabilă și depinde de etnie. Bărbații cu hipogonadism la care deficitul de androgeni a debutat înainte de pubertate și care încep terapia cu testosteron după vârsta de 20 sau 30 de ani au dificultăți în a se adapta la noua sexualitate dobândită și pot beneficia de consiliere. Dacă pacientul are un partener sexual, acesta ar trebui inclus în cadrul consilierii, din cauza modificărilor psihice și sexuale dramatice care apar odată cu tratamentul androgenic.

Contraindicații ale administrării androgenilor Administrarea de testosteron este contraindicată la bărbații cu istoric de neoplasm mamar sau de prostată (Tabelul 8-4). Terapia cu testosteron nu trebuie administrată fără a se asigura o urmărire urologică viitoare a bărbaților cu un nodul prostatic palpabil sau indurație, cu antigen specific prostatic > 4 ng/mL sau > 3 ng/mL la bărbații cu risc înalt de a dezvolta cancer de prostată precum negrii sau cei cu rude de gradul întâi care au avut cancer de prostată sau cu simptome urinare severe de tract urinar inferior (scorul simptomelor urinare de tract urinar inferior > 19 după Asociația Americană de Urologie). Terapia cu testosteron nu trebuie administrată bărbaților cu un hematocrit limită ≥ 50%, apnee în somn severă, obstructivă, netratată, insuficiență cardiacă necontrolată sau slab controlată, infarct miocardic recent sau angină instabilă.

Monitorizarea posibilelor efecte adverse Eficacitatea și siguranța terapiei de substituție testosteronică ar trebui evaluată la 3-6 luni după inițierea terapiei, iar apoi anual (Tabelul 8-5). Posibilele efecte adverse

TABELUL 8-4

AFECȚIUNI ÎN CARE ADMINISTRAREA DE TESTOSTERON SE ASOCIAZĂ CU UN RISC CRESCUT DE EFECTE ADVERSE

Afecțiuni în care administrarea de testosteron se asociază cu risc foarte mare de efecte adverse grave

Cancer de prostată metastazat

Cancer mamar

Afecțiuni în care administrarea de testosteron se asociază cu un risc mediu de afecte adverse

Nodul prostatic sau indurație la nivelul prostatei nediagnosticate

PSA > 4ng/mL (> 3ng/mL la indivizii cu risc mare de cancer de prostată, cum ar fi negrii și bărbații cu rude de gradul întâi ce suferă de cancer de prostată)

Eritrocitoză (hematocrit > 50%)

Simptome severe de tract urinar inferior asociate cu hipertrofie benignă de prostată, așa cum este indicat de scorul internațional al simptomelor de prostată > 19 al Asociației Americane de Urologie

Insuficiență cardiacă congestivă necontrolată sau slab controlată

Abrevieri: PSA, antigenul specific prostatei

Sursa: reprodus din Ghidul Societății endocrine pentru terapia cu testosteron a sindromului deficienței androgenilor la bărbați (S. Bhasin și colab.: *J Clin Endocrinol Metab* 95:2536, 2010).

include acneea, îngrășarea tenului, eritrocitoză, sensibilitate și creșterea sânilor, edeme ale picioarelor, inducția și exacerbarea obstrucției apneei în somn și risc crescut de depistare a unei patologii legate de prostată. În plus, pot exista efecte adverse specifice formulelor administrate, precum iritație cutanată la plasturii transdermici, riscul de a transfera gel partenerului la gelul cu testosteron, ulcerații bucale și afecțiuni ale gingiilor pentru preparatele cu administrare bucală, dureri și fluctuații ale dispoziției la esterii de testosteron injectabili.

Nivelul de hemoglobină Administrarea de testosteron bărbaților cu deficit de androgeni este asociată de obicei cu o creștere de 3-5% a nivelurilor de hemoglobină, din cauza inhibării hepcidinei și a creșterii disponibilității fierului pentru eritropoieză. Gradul creșterii hemoglobinei în timpul terapiei cu testosteron este mai mare la bărbații vârstnici decât la cei mai tineri, la fel ca la cei care au apnee de somn, un istoric important de fumat sau boală pulmonară obstructivă cronică. Frecvența eritrocitozei este mai mare la bărbații cu hipogonadism tratați cu esteri de testosteron injectabili decât la cei tratați cu formule transdermice, probabil din cauza dozelor mai mari de testosteron administrate prin schemele clasice cu esteri de testosteron. Eritrocitoza este cel mai frecvent efect advers raportat în studiile despre testosteron la bărbații de vârstă medie sau mai mare și, de asemenea, cea mai ferecventă cauză de întrerupere a

TABELUL 8-5

MONITORIZAREA BĂRBAȚILOR CARE PRIMESC TERAPIE CU TESTOSTERON

1. Evaluarea pacientului la 3-6 luni de la inițierea terapiei și apoi anual, pentru a vedea dacă simptomele răspund la tratament și dacă pacientul prezintă vreun efect advers.
2. Monitorizarea nivelului de testosteron la 3-6 luni după inițierea terapiei cu testosteron:
   - Terapia ar trebui să aibă ca obiectiv creșterea nivelului de testosteron la valori medii spre normale.
   - Testosteronul enantat sau cipionat injectabil: măsurarea nivelului de testosteron seric la mijlocul intervalului dintre cele două injecții. Dacă testosteronul este > 700 ng/dL (24,5 nmol/L) sau < 400 ng/dL (14,1 nmol/L), atunci se ajustează doza sau frecvența administrării.
   - Plasturii transdermici: se evaluează nivelul de testosteron la 3-12 ore după aplicarea plasturelui; se ajustează doza pentru a aduce nivelul de testosteron la valori medii spre normale.
   - Tabletele de testosteron orale bioadezive: evaluarea nivelului imediat înainte sau după aplicare.
   - Gel transdermic: evaluarea nivelului testosteronului oricând din momentul în care pacientul se află sub tratament de cel puțin o săptămână; ajustează dozele astfel încât nivelul de testosteron seric să fie mediu spre normal.
   - Granule de testosteron: măsoară nivelul de testosteron la sfârșitul perioadei de administrare. Se ajustează numărul de granule și/sau perioada de administrare pentru a se obține un nivel de testosteron seric normal.
   - Testosteronul oral undecanoat[a]: monitorizarea nivelului de testosteron seric la 3 până la 5 ore după ingestie.
   - Testosteron injectabil undecanoat: măsoară nivelul de testosteron seric chiar înainte de următoarea injecție și se ajustează intervalul de administrare pentru a menține testosteronul seric în limite medii spre normale.
3. Se verifică hematocritul de bază la 3-6 luni, apoi anual. Dacă hematocritul > 54%, se oprește tratamentul până când hematocritul scade la un nivel de siguranță; se evaluează pacientul pentru hipoxie și apnee de somn; se reia terapia cu o doză mai mică.
4. Se măsoară densitatea osoasă minerală a coloanei lombare și/sau a gâtului femural după 1-2 ani de terapie testosteronică la bărbații cu hipogonadism și osteoporoză sau fractură traumatică ușoară, în concordanță cu standardele regionale de îngrijire.
5. La bărbații cu vârsta ≥ 40 de ani și cu nivelul de bază al PSA > 0,6 ng/mL, se efectuează tușeu rectal și se determină nivelul de PSA înainte de inițierea terapiei, la 3-6 luni și apoi în funcție de ghidurile de screening pentru cancerul de prostată, depinzând de vârsta și rasa pacientului.
6. Se efectuează consult urologic dacă există:
   - creștere a concentrației serice de PSA > 1,4 ng/mL în oricare perioadă de 12 luni de tratament cu testosteron

(continuarea pe pagina următoare)

TABELUL 8-5

MONITORIZAREA BĂRBAȚILOR CARE PRIMESC TERAPIE CU TESTOSTERON (CONTINUARE)

- O velocitate a PSA > 0,4 ng/mL pe an folosind ca referință nivelul de PSA după 6 luni de administrare de testosteron (aplicabil doar dacă valorile PSA sunt disponibile pentru o perioadă > 2 ani)
- Un scor al simptomelor de prostată AUA/IPSS > 19

7. Evaluarea efectelor adverse specifice fiecărei formule la fiecare vizită:
   - Tabletele bucale de testosteron: întrebări despre modificări ale gustului și examinarea gingiilor sau a mucoasei orale pentru a identifica iritații.
   - Esteri de testosteron injectabili (enantat, cipionat și undecanoat): întrebări despre fluctuații ale dispoziției sau ale libidoului și, rareori, tuse după injecții.
   - Plasturii de testosteron: se verifică reacții cutanate la locul de aplicare
   - Gel cu testosteron: avertizarea pacienților să-și acopere locul aplicării cu un tricou și să-și spele pielea cu apă și săpun înainte de a avea un contact direct, deoarece gelurile cu testosteron lasă un rest de testosteron pe piele care poate fi transferat unei femei sau unui copil cu care vine în contact. Nivelurile serice de testosteron se mențin când locul aplicării este spălat la 4-6 ore după aplicarea gelului cu testosteron.
   - Granule de testosteron: se verifică prezența semnelor de infecție, fibroză sau expulzarea granulelor.

[a] Nu este aprobat pentru uzul clinic în Statele Unite

Abrevieri: AUA/IPSS, Asociația Americană de Urologie/Scorul internațional al simptomelor de prostată; PSA, antigenul specific prostatic.

Sursă: reprodus cu aprobare din Ghidul Societății endocrine pentru terapia cu testosteron în cazul sindromului deficitului de androgeni la bărbați (S. Bhasin și colab.: *J Clin Endocrinol Metab* 95:2536, 2010).

tratamentului în aceste studii. Dacă hematocritul crește peste 54%, terapia cu testosteron trebuie oprită până când hematocritul scade < 50%. După evaluarea pacientului pentru hipoxie și apnee de somn, terapia poate fi reluată, dar la doze mai mici.

Prostata și nivelurile serice de PSA Terapia de substituție cu testosteron crește volumul prostatei la dimensiunea și nu peste limita corespunzătoare vârstei. Nu există nicio dovadă cum că terapia cu testosteron cauzează cancer de prostată. Oricum, administrarea de androgeni poate exacerba un cancer de prostată metastazat preexistent. Mulți bărbați vârstnici adăpostesc focare microscopice de cancer în prostata lor. Nu se știe dacă administrarea de testosteron pe termen lung face ca aceste focare microscopice să crească și să devină cancere semnificative clinic.

Nivelul de antigen specific prostatic (PSA) este scăzut la bărbații cu deficit de androgeni și revine la normal după substituția cu testosteron. Există o variabilitate importantă în ceea ce privește determinările PSA la fiecare testare-retestare. Creșterea nivelurilor de PSA după suplimentarea cu testosteron la bărbații cu deficit de androgeni este în general < 0,5 ng/mL, iar creșteri > 1 ng/mL după o perioadă de 3-6 luni sunt neobișnuite. Intervalul de încredere de 90% în ceea ce privește modificarea valorilor PSA la bărbații cu hipetrofie benignă de prostată, măsurate la 3-6 luni după, este de 1,4 ng/mL. Grupul de experți ai Societății endocrinologice din SUA sugerează că o creștere a PSA > 1,4 ng/mL în orice an după inițierea terapiei cu testosteron trebuie să fie urmată de un consult urologic dacă se confirmă. Criteriul velocității PSA poate fi folosit pentru pacienții care au determinări secvențiale pentru > 2 ani; o modificare > 0,40 ng/mL pe an necesită o umărire mai atentă din partea unui urolog.

Riscul cardiovascular În studiile epidemiologice, concentrațiile de testosteron sunt legate negativ de riscul de diabet zaharat, boală cardiacă și toate cauzele de mortalitate cardiovasculară. Un studiu recent pe testosteron la bărbații vârstnici cu mobilitate redusă a fost oprit precoce din cauza frecvenței crescute a evenimentelor cardiovasculare pe brațul care primea testosteron comparativ cu brațul care primea placebo. Metaanaliza studiilor pe testosteron nu a găsit nicio creștere semnificativă statistic în ceea ce privește rata evenimetelor cardiovasculare la bărbații care primesc terapie cu testosteron, deși au fost observate creșteri de mică importanță. Concluziile despre efectele adverse din studiile anterioare, incluse în aceste metaanalize, au fost limitate din cauza ratei scăzute de constatare a evenimentelor, a numărului mic de evenimente și de participanți. Sunt necesare studii prospective adecvate pentru a determina efectul substituției cu testosteron asupra riscului cardiovascular.

Abuzul de androgeni la atleți și la culturiștii amatori Folosirea clandestină de steroizi anabolizanți androgenici (AAS) pentru a crește performanțele fizice a ieșit pentru prima dată la iveală în anii 1950, la halterofili, și s-a răspândit repede și la alte sporturi, la atleți profesioniști sau liceeni și la culturiștii amatori. La începutul anilor 1980, folosirea AAS s-a răspândit dincolo de comunitatea atleților, în populația generală, iar acum cel puțin 2 milioane de americani, majoritatea bărbați, au folosit probabil acești compuși. Cei mai folosiți steroizi androgenici includ esterii de testosteron, nandrolon, stanozol, metandienon și metenolol. Atleții folosesc de obicei doze din ce în ce mai mari de steroizi multipli într-o practică numită „stacking" (sau administrare concomitentă).

Efectele adverse ale abuzului pe termen lung a AAS sunt puțin înțelese. Majoritatea informațiilor despre efectele adverse ale AAS au provenit din raporturile de caz, studii necontrolate sau studii clinice care au folosit doze de substituție de testosteron. Datele despre efectele adverse din studiile clinice care au folosit doze substitutive fiziologice de testosteron au fost extrapolate în mod nejustificat la utilizatorii de AAS care își pot administra doze



de 10-100 de ori mai mari decât cele de substituție de testosteron de-a lungul mai multor ani și pot susține că folosirea AAS este sigură. O proporție importantă dintre utilizatorii de steroizi androgenici folosește și alte medicamente despre care se spune că ar crește masa musculară sau performanța, de exemplu, hormonul de creștere; IGF-1; insulina; stimulente precum amfetamina, clenbuterol, cocaina, efedrina și tiroxina; și medicamente care par să reducă efectele adverse ca hCG, inhibitorii de aromatază și antagoniștii de estrogeni. Bărbații care abuzează de steroizi androgenici au un risc mai mare de a se angaja în alte comportamente de mare risc decât cei care nu folosesc AAS. Efectele adverse, asociate cu uzul de AAS pot fi cauzate chiar de AAS, de folosirea concomitentă a altor medicamente, comportamentele de risc înalt și de caracteristicile personale care îi pot face mai susceptibili pe acești indivizi la consumul de AAS sau la alte comportamente riscante.

Ratele mari de mortalitate și morbiditate observate la utilizatorii de AAS sunt alarmante. Un studiu finlandez a raportat un risc mortal de 4,6 ori mai mare la halterofilii de elită decât la bărbații de aceeași vârstă din populația generală. Cauzele morții printre halterofili includ suicidul, infarctul miocardic, coma hepatică și limfomul non-Hodgkin. O evaluare retrospectivă a fișelor pacienților din Suedia raportează, de asemenea, o rată standardizată de mortalitate mai mare la utilizatorii de AAS comparativ cu cei care nu consumă AAS.

Numeroasele rapoarte despre decese de cauză cardiacă printre utilizatorii tineri de AAS îngrijorează din punct de vedere al efectelor adverse cardiovasculare ale AAS. Doze mari de AAS pot induce dislipidemie proaterogenică, un risc crescut de tromboză prin efectele asupra factorilor de coagulare și asupra trombocitelor și induc vasospasm prin efectul lor asupra oxidului nitric. Descoperirea receptorilor androgenici pe celulele miocardice sugerează că AAS pot fi direct toxice asupra celulelor miocardice.

Dozele de substituție ale testosteronului, atunci când sunt administrate permanent, se asociază doar cu scădere ușoară a nivelului HDL-colesterolului și cu un efect mic sau absent asupra colesterolului total, a LDL-colesterolului și a trigliceridelor. Pe de altă parte, dozele de testosteron mai mari decât cele fiziologice și cele administrate oral, 17α-alchilați, AAS nonaromatizabili se asociază cu scăderi marcate ale HDL-colesterolului și creșteri ale LDL-colesterolului.

Utilizarea pe termen lung a AAS inhibă secreția de FSH, LH, producția endogenă de testosteron și spermatogeneza. Bărbații care au folosit AAS pentru mai multe luni suferă de supresia axei hipotalamo-hipofizo-testiculare (HPT) după oprirea AAS, care la rândul ei se poate asocia cu disfuncție sexuală, infertilitate și depresie; la unii consumatori de AAS, supresia gonadotropilor poate dura mai mult de un an. Disforia cauzată de încetarea consumului de androgeni îi poate face pe unii bărbați să revină la utilizarea de AAS, ceea ce duce la un consum continuu și dependență. Aproximativ 30% dintre utilizatorii de AAS dezvoltă un sindrom de dependență de AAS, caracterizat prin folosirea pe termen lung a AAS în pofida efectelor adverse medicale și psihice.

Practicarea injectării riscante, comportamentele de risc și rata mare de încarcerare îi fac pe utilizatorii de AAS să aibă risc crescut de infecție cu HIV și hepatită B și C. Într-un studiu, aproape 1 din 10 bărbați homosexuali și-au injectat AAS sau alte substanțe, iar utilizatorii de AAS au o probabilitate mai mare de a raporta episoade de sex anal neprotejat de mare risc decât ceilalți bărbați.

Unii utilizatori de AAS dezvoltă simptome maniacale în timpul expunerii la AAS (uneori asociate cu violență) și depresii majore (uneori asociate cu suicid) în timpul renunțării la consum. Utilizatorii se pot implica și în consumul altor medicamente interzise, care pot fi potențate sau exacerbate de AAS.

Enzimele hepatice crescute, icterul colestatic, neoplasmle hepatice și pelioza hepatică au fost raportate ca efecte ale administrării orale de AAS 17α-alchilați. Utilizarea de AAS poate determina hipertrofie musculară fără adaptare compensatorie la nivelul tendoanelor, al ligamentelor și al articulațiilor, ceea ce crește riscul de leziuni articulare și de tendoane. Consumul de AAS este asociat cu acnee și alopecie, precum și cu creșterea pilozității corporale.

Laboratoarele acreditate folosesc spectrometria de masă cu cromatografie gazoasă sau spectrometria de masă cu cromatografie lichidă pentru a detecta abuzul de steroizi anabolici. În ultimii ani, disponibilitatea spectrometriei de masă de înaltă rezoluție și a spectrometriei de masă în tandem a crescut sensibilitatea detectării consumului de androgeni. Uzul ilicit de testosteron este descoperit în general prin măsurarea raportului dintre testosteronul urinar și epitestosteronul urinar și mai departe este confirmat prin utilizarea raportului $^{13}C/^{12}C$ în testosteron, prin folosirea spectrometriei de masă prin combustia raportului izotopului. Administrarea exogenă de testosteron crește excreția urinară de testosteron glucuronid și în consecință și raportul testosteron/epitestosteron. Valorile mai mari de 4 sugerează uzul de testosteron exogen, dar poate reprezenta și o variație genetică. Testosteronul sintetic are un raport $^{13}C/^{12}C$ mai mic decât testosteronul endogen, iar aceste diferențe ale raportului $^{13}C:^{12}C$ pot fi detectate prin spectrometrie de masă prin combustia raportului izotopului, metodă folosită pentru a confirma utilizarea de testosteron exogen la indivizii cu un raport testosteron/epitestosteron crescut.

CAPITOLUL 9

CANCERUL TESTICULAR



Robert J. Motzer ■ George J. Bosl

Tumorile cu celule germinale (TCG) sunt tumori testiculare primare rezultate din transfomarea malignă a celulelor germinale primordiale și constituie 95% dintre neoplasmele testiculare. Mai rar, TCG își au originea în localizări extragonadale precum mediastinul, retroperitoneul și, foarte rar, glanda epifiză. Această boală se remarcă prin vârsta tânără a pacienților afectați, capacitatea multipotentă de diferențiere a celulelor tumorale și curabilitatea sa; aproximativ 95% dintre pacienții nou diagnosticați se vindecă. Experiența în ceea ce privește managementul TCG duce la rezultate îmbunătățite.

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

În 2010, în Statele Unite au fost diagnosticate 8 480 de cazuri noi de TCG testicular și 350 de bărbați au murit. Tumora apare mai frecvent la bărbații cu vârstă cuprinsă între 20 și 40 de ani. O tumoră testiculară la un bărbat ≥ 50 de ani ar trebui considerată limfom până la proba contrarie. TCG este de cel puțin cinci ori mai frecvent la bărbații albi decât la cei afro-americani, iar o incidență mai mare a fost observată în Scandinavia și Noua Zeelandă comparativ cu Statele Unite.

ETIOLOGIE ȘI GENETICĂ

Criptorhidismul este asociat cu un risc de câteva ori mai mare de TCG. Criptorhidia testiculară abdominală are un risc mai mare decât cea inghinală. Când este posibil, orhidopexia trebuie realizată înainte de pubertate. Orhidopexia precoce reduce riscul de TCG și crește posibilitatea de a salva testiculul. O criptorhidie testiculară abdominală care nu poate fi adusă la nivelul scrotului trebuie îndepărtată. Aproximativ 2% dintre bărbații cu TCG la un testicul vor dezvolta o tumoră primară în celălalt testicul. Sindromul feminizării testiculare crește riscul de TCG testicular, iar sindromul Klinefelter se asociază cu TCG mediastinal. Un izocromozom al brațului scurt al cromozomului 12 [i(12p)] este patognomonic pentru TCG de toate tipurile histologice. Un exces de copii ale 12p, fie sub forma de i(12p), fie ca cromozomi marcați prin bandare 12p crescuți aberant, apare în aproape toate TCG, dar gena(ele) de pe 12p implicate în patogeneză nu sunt încă definite.

MANIFESTĂRI CLINICE

O masă testiculară nedureroasă este patognomonică pentru un neoplasm testicular. Mai frecvent, pacienții se prezintă la medic pentru disconfort sau hipertrofie testiculară, manifestări sugestive pentru epididimită și/sau orhită. În aceste circumstanțe, o probă terapeutică la antibiotice ar fi rezonabilă. Oricum, dacă simptomele persistă sau anomalia testiculară rămâne staționară, atunci este indicată o examinare ecografică.

Ecografia testiculară este indicată când se are în vedere un neoplasm testicular sau există o masă testiculară persistentă sau dureroasă. Dacă este detectată o tumoră testiculară, trebuie realizată o orhiectomie inghinală radicală. Deoarece testiculele se dezvoltă din creasta gonadală, alimentarea cu sânge și drenajul limfatic își au originea în abdomen și coboară cu testiculul în scrot. Este preferat un abord inghinal pentru a evita breșe în barierele anatomice și formarea de căi adiționale de răspândire.

Durerea lombară cauzată de metastazele retroperitoneale este frecventă și trebuie diferențiată de durerea musculo-scheletală. Dispneea determinată de metastazele pulmonare apare rar. Pacienții cu nivel crescut al gonadotropinei corionice umane (hCG) se pot prezenta cu ginecomastie. O întârziere a diagnosticului se asociază cu un stadiu mai avansat și un prognostic de supraviețuire probabil mai prost.

Evaluarea stadială a TCG include determinarea nivelurilor serice de α-fetoproteină (AFP), hCG și lactat dehidrogenază (LDH). După orhiectomie ar trebui efectuate o radiografie toracică și un examen CT abdominal și pelvin. Un examen CT toracic este necesar atunci când se suspectează noduli pulmonari sau afecțiuni mediastinale sau hilare. Boala în stadiul I se limitează la testicul, epididim și cordon spermatic. Stadiul II de boală se limitează la ganglionii

limfatici retroperitoneali (regionali). Stadiul III se extinde în afara peritoneului, implicând regiunile ganglionare supradiafragmatice sau viscerale. Stadializarea poate fi „clinică" – definită exclusiv prin examen fizic, evaluarea markerilor sangvini și radiografii – sau „patologică" – prin proceduri chirurgicale.

Ganglionii limfatici de drenaj regional ai testiculului se află retroperitoneal, iar sursa vasculară provine din vasele mari (pentru testiculul drept) sau din vasele renale (pentru cel stâng). Ca urmare, primii ganglioni afectați de o tumoră testiculară dreaptă sunt ganglionii limfatici interaortocavi, aflați imediat sub vasele renale. În cazul unei tumori testiculare stângi, primii ganglioni limfatici implicați sunt cei latero-aortici (para-aortici) și de sub vasele renale stângi. În ambele cazuri, răspândirea în continuare de-a lungul ganglionilor se face spre inferior, contralateral și mai rar deasupra hilului renal. Implicarea limfatică se poate extinde centripet spre ganglionii limfatici retrocrurali, mediastinali posteriori și supraclaviculari. Tratamentul este ales în funcție de histologia tumorală (seminom versus nonseminom) și stadiul clinic (**Fig. 9-1**).

PATOLOGIE

TCG sunt împărțite în două subtipuri: nonseminom și seminom. TCG nonseminomatoase sunt mai frecvente în decada a treia de viață și pot manifesta spectrul întreg de diferențiere embrionară și celulară adultă. Această entitate cuprinde patru tipuri histologice: carcinom embrionar, teratom, coriocarcinom și tumoră de sinus endodermal (sacul vitelin). Coriocarcinomul, care conține și citotrofoblaști și sincițiotrofoblaști, are o diferențiere trofoblastică malignă și este aproape întotdeauna asociat cu secreția de hCG. Tumora de sinus endodermal este perechea malignă a sacului vitelin fetal și se asociază cu secreție de AFP. Carcinomul embrionar pur poate secreta AFP, hCG sau ambele; acest pattern este o dovadă biochimică de diferențiere. Teratomul este alcătuit din tipuri de celule somatice derivate din două sau mai multe învelișuri (ectoderm, mezoderm sau endoderm). Fiecare dintre aceste tipuri histologice se poate prezenta singur sau în combinație cu altele. TCG nonseminomatoase au tendința de a metastaza precoce în regiuni precum ganglionii limfatici retroperitoneali și parenchimul pulmonar. O treime dintre pacienți se prezintă la medic cu boală limitată la nivel testicular (stadiul I), o treime cu metastaze retroperitoneale (stadiul II) și o treime cu metastaze mai extinse, la nivelul ganglionilor supradiafragmatici sau visceral (stadiul III).

Seminomul reprezintă aproximativ 50% dintre toate TCG, apare de obicei în a patra decadă de viață și are în general un parcurs clinic mai puțin sensibil. Majoritatea pacienților (70%) se prezintă cu stadiul I de boală, aproximativ 20% cu stadiul II și 10% cu stadiul III; metastazele pulmonare sau în alte viscere sunt rare. Când o tumoră are și o componentă seminomatoasă și una nonseminomatoasă, tratamentul pacientului este dictat de componenta nonseminomatoasă, mai agresivă.

MARKERI TUMORALI

Monitorizarea atentă a markerilor tumorali serici, precum AFP și hCG, este esențială pentru managementul pacienților cu TCG, având în vedere faptul că acești markeri sunt importanți pentru diagnostic, ca indicatori prognostici, în monitorizarea răspunsului terapeutic și în detectarea precoce a recăderilor. Aproximativ 70% dintre pacienții cu TCG nonseminomatos diseminat au concentrații serice crescute de AFP și/sau hCG. Deși concentrațiile de hCG pot fi crescute și la pacienții cu histologie de seminom, și la cei cu nonseminom, concentrația de AFP este crescută doar la pacienții cu nonseminom. Prezența unui nivel crescut de AFP la un pacient a cărui tumoră pare să fie seminom arată că există și o componentă nonseminomatoasă ocultă, iar pacientul trebuie tratat pentru TCG nonseminomatos. Nivelul de LDH nu este la fel de specific precum cel de AFP sau hCG, dar este crescut la 50-60% dintre pacienții cu nonseminom metastazat și până la 80% dintre cei cu seminom în stadiu avansat.

Nivelurile de AFP, hCG și LDH ar trebui determinate înainte și după orhiectomie. Concentrațiile serice crescute de AFP și hCG scad conform cineticii de ordin întâi; timpul de înjumătățire este de 24-36 de ore pentru hCG și de 5-7 zile pentru AFP. AFP și hCG ar trebui determinate seriat în timpul și după tratament. Reapariția hCG și/sau AFP sau insuficienta scădere a acestor markeri conform timpului lor de înjumătățire este un indicator de tumoră persistentă sau recurentă.

TRATAMENT Cancer testicular

NONSEMINOM STADIUL I Dacă după o orhiectomie (pentru stadiul I de boală clinică), examenul fizic și radiografiile nu arată nicio dovadă de boală, iar concentrațiile serice ale AFP și hCG sunt normale sau în scădere spre normal, conform timpului lor de înjumătățire, tratamentul pacienților se poate realiza fie prin disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali cu cruțarea nervilor (RPLND), fie doar prin urmărire. Afectarea ganglionilor limfatici retroperitoneali în cadrul TCG (stadiul II) apare la 20-50% dintre pacienți. Alegerea între urmărire sau RPLND se bazează pe patologia tumorii primare. Dacă tumora primară nu prezintă nicio dovadă de invazie limfatică sau vasculară și este limitată la testicul (T1), atunci oricare opțiune este rezonabilă. Dacă este prezentă invazia vasculară sau limfatică sau tumora se extinde la tunică, cordon spermatic sau scrot (T2 spre T4), atunci nu se ia în calcul doar urmărirea. Oricare abordare ar trebui să vindece > 95% dintre pacienți.

RPLND este intervenția standard pentru îndepărtarea ganglionilor limfatici testiculari (ganglioni retroperitoneali); se excizează ganglionii limfatici din prima stație de drenaj și grupurile ganglionare adiacente acestei stații. RPLND standard (modificată bilateral) îndepărtează tot

Cordon spermatic
Duct (vas) deferent
Epididim
Corp
Cap
Coadă
Tunica albuginee
Tunica vaginală
Testicul

Stadiul	Extinderea bolii
pT1	Tumora este limitată la testicul și epididim fără invazie vasculară/limfatică; poate invada tunica albuginee, dar nu și tunica vaginală.
pT2	Tumoră limitată la testicul și epididim cu invazie vasculară/limfatică; tumora se extinde la tunica albuginee cu implicarea tunicii vaginale.
pT3	Tumora invadează cordonul spermatic cu sau fără invazie vasculară/limfatică.
pT4	Tumora invadează scrotul cu sau fără invazie limfatică/vasculară.

Stadiul	Extinderea bolii	Opțiuni de tratament: Seminom	Opțiuni de tratament: Nonseminom
IA	Doar testiculul, fără invazie vasculară/limfatică (T1)	Urmărire, chimioterapie sau RT	RPLND sau urmărire
IB	Doar testiculul, cu sau fără invazie vasculară/limfatică (T2), sau extensie către tunica albuginee (T2) sau implicarea cordonului spermatic (T3) sau a scrotului (T4).	Urmărire, chimioterapie sau RT	RPLND sau chimioterapie
IIA	Ganglioni retroperitoneali < 2 cm	RT	RPLND +/- chimioterapie adjuvantă sau chimioterapie urmată de RPLND.
IIB	Ganglioni retroperitoneali 2-5 cm	RT sau chimioterapie	Chimioterapie, frecvent urmată de RPLND
IIC	Ganglioni retroperitoneali > 5 cm	Chimioterapie	Chimioterapie urmată de RPLND
Metastaze la distanță			
III	Localizările frecvente includ ganglionii limfatici la distanță (sau extraabdominali), plămâni, ficat, oase și creier	Chimioterapie	Chimioterapie, frecvent urmată de chirurgie (biopsie sau rezecție).

FIGURA 9-1
Stadializarea și tratamentul tumorilor cu celule germinale.

țesutul ganglionar de drenaj până la bifurcația marilor vase, incluzând ganglionii iliaci ipsilaterali. Efectul major pe termen lung al acestei intervenții este ejacularea retrogradă și infertilitatea. RPLND care cruță nervii, fapt realizat de obicei prin identificarea și disecția fibrelor nervoase individual, poate evita lezarea nervilor simpatici responsabili de ejaculare. Ejacularea normală este păstrată la aproximativ 90% dintre pacienți. Pacienții cu stadiul I de boală sunt ținuți sub observație și doar < 10% dintre cei care suferă recăderi au nevoie de terapie adițională. Dacă la RPLND se observă că ganglionii retroperitoneali sunt implicați, se ia decizia de a adăuga chimioterapia ca terapie adjuvantă pe baza extensiei retroperitoneale a bolii (vezi „Chimioterapia pentru TCG avansat").

Urmărirea este o opțiune pentru managementul bolii clinice în stadiul I atunci când nu se demonstrează invazia vasculară/limfatică (T1). Doar 20-30% dintre pacienți au boală în stadiul II, ceea ce presupune ca majoritatea RPLND efectuate în această condiție să nu fie terapeutice. Urmărirea și RPLND determină rate de supraviețuire echivalente pe termen lung. Complianța pacientului este esențială pentru ca urmărirea să aibă succes. Pacienții trebuie atent urmăriți prin radiografii toracice, examen fizic, examen CT abdominal și determinări ale markerilor serici tumorali. Timpul mediu de recădere este de aproximativ 7 luni, iar recăderile mai tardive (> 2 ani) sunt rare. Cei 70-80% dintre pacienții care nu suferă recăderi, nu mai necesită o altă intervenție după orhiectomie; tratamentul este rezervat celor care au recăderi. Atunci când tumora primară este clasificată ca T2 spre T4 (demonstrarea extensiei tumorii dincolo de testicul și epididim sau invazie limfatică/vasculară), RPLND care cruță nervii este opțiunea preferată. Aproximativ 50% dintre acești pacienți au stadiul II de boală și au riscul de a prezenta recădere fără RPLND.

NONSEMINOM STADIUL II Pacienții cu adenopatie limitată, ipsilaterală (ganglionii au de obicei cel mai mare diametru ≤ 3 cm) și niveluri normale de AFP și hCG primesc ca terapie primară un RPLND bilateral modificat. Creșterea nivelului AFP, hCG sau ambele implică boală metastatică în afara retroperitoneului, iar în acest caz se utilizează chimioterapia. Rata de recurență locală după un RPLND bine efectuat este foarte mică. În funcție de gradul de extensie al bolii, managementul postoperator include fie urmărire, fie două cicluri de chimioterapie adjuvantă. Pentru pacienții cu rezecție „de volum mic" a metastazelor (ganglioni tumorali ≤ 2 cm în diametru și peste 6 ganglioni implicați), abordarea de primă alegere este urmărirea, deoarece probabilitatea de recădere este de unu la trei sau mai puțin. Pentru cei care prezintă recăderi, se recomandă chimioterapia țintită în funcție de risc (vezi „Chimioterapia țintită în funcție de risc"). Deoarece recurențele apar la ≥ 50% dintre pacienții cu metastaze de „volum mare" (mai mult de 6 ganglioni implicați, orice ganglion implicat > 2cm în cel mai mare diametru sau extensia tumorii extraganglionar), trebuie luate în considerare două cicluri de chimioterapie adjuvantă, ceea ce duce la vindecarea a ≥ 98% dintre pacienți. Schemele care conțin etoposid (100 mg/m^2 zilnic în zilele 1-5) plus cisplatin (20 mg/m^2 zilnic în zilele 1-5) cu sau fără bleomicină (30 de unități pe zi în zilele 2, 9 și 16), administrate la un interval de 3 săptămâni, sunt eficiente și bine tolerate.

STADIILE I ȘI II DE SEMINOM Orhiectomia prin abord inghinal urmată de radioterapie retroperitoneală sau supraveghere vindecă aproape 100% dintre pacienții cu seminom stadiul I. În trecut, radioterapia era baza tratamentului, dar publicarea informațiilor despre asocierea dintre radioterapie și neoplasmele secundare și absența unui avantaj adus supraviețuirii de către radioterapie au făcut ca supravegherea pe termen lung să fie preferată în cazul multor pacienți. Studiile au arătat că aproximativ 15% dintre pacienți prezintă recăderi, iar implicarea rete testis și dimensiuni > 4 cm au fost asociate cu o rată mai mare a recăderilor. Recăderea se tratează de obicei prin chimioterapie. Supravegherea pe termen lung este esențială, deoarece aproximativ 30% dintre recăderi apar după 2 ani și 5% după 5 ani. O singură doză de carboplatin este considerată o alternativă la radioterapie; rezultatele au fost similare, dar datele pe termen lung despre siguranța acestei metode lipsesc, iar retroperitoneul rămâne cea mai frecventă zonă de recădere.

Afectarea retroperitoneală de volum mic (stadiul IIA și majoritatea IIB) se tratează prin radioterapie retroperitoneală. Aproximativ 90% dintre pacienți supraviețuiesc fără recăderi în cazul unei tumori retroperitoneale cu diametrul < 5 cm. Deoarece cel puțin o treime dintre pacienți cu tumori mai mari prezintă recăderi, chimioterapia este de preferat la început pentru toate stadiile IIC și pentru unele stadii IIB cu tumori mai voluminoase sau boală multifocală.

CHIMIOTERAPIA PENTRU TCG AVANSAT Indiferent de rezultatul histologic, pacienții cu TCG în stadiile IIC și IIIC sunt tratați cu chimioterapie. Schemele chimioterapice combinate bazate pe cisplatin în doze de 100 mg/m^2 plus etoposid în doze de 500 mg/m^2 pe ciclu vindecă 70-80% dintre pacienți, cu sau fără bleomicină, în funcție de riscul stratificat (vezi „Chimioterapia țintită în funcție de risc"). Un răspuns complet (dispariția completă a semnelor clinice de tumoră la examenul fizic și radiografie plus niveluri serice normale de AFP și hCG pentru ≥ o lună) apare doar după chimioterapie la aproximativ 60% dintre pacienți, iar alți 10-20% se vindecă prin rezecția chirurgicală a maselor reziduale care conțin TCG viabil. Doze mai mici de cisplatin determină rate mai mici de supraviețuire.

Toxicitatea a patru cicluri de regim cu bleomicină, etoposid și cisplatin (BEP) este substanțială. Greața, vărsăturile și căderea părului apar la cei mai mulți pacienți,

deși greața și starea de vomă au fost foarte mult ameliorate de tratametul cu antiemetice de ultimă generație. Mielosupresia este frecventă, iar toxicitatea pulmonară simptomatică determinată de bleomicină apare la aproximativ 5% dintre pacienți. Mortalitatea determinată de tratament este cauzată de neutropenia din septicemie sau de insuficiența pulmonară indusă de bleomicină și apare la 1-3% dintre pacienți. Reducerea dozelor în caz de mielosupresie este rar indicată. Toxicitatea permanentă pe termen lung include nefrotoxicitate (filtrare glomerulară redusă și pierdere persistentă de magneziu), ototoxicitate și neuropatie periferică. Când bleomicina este administrată prin injecție săptamânală în bolus, fenomenul Raynaud se manifestă la 5-10% dintre pacienți. Alte semne de afectare a vaselor mici sunt observate mai rar și includ atacuri ischemice tranzitorii și infarct miocardic.

CHIMIOTERAPIA ȚINTITĂ ÎN FUNCȚIE DE RISC Deoarece nu toți pacienții sunt vindecați, iar tratamentul poate determina o toxicitate importantă, pacienții sunt împărțiți în categorii de risc precum „risc mic" și „risc mare" în funcție de caracteristicile clinice observate înainte de terapie. Pentru pacienții cu risc mic, scopul este să se obțină o eficacitate maximă cu o toxicitate minimă. Pentru pacienții cu risc mare, scopul este să se identifice mai multe terapii eficiente cu o toxicitate tolerabilă.

Grupul Internațional Consensual al Cancerului cu Celule Germinale încearcă să găsească criterii în funcție de care să distribuie pacienții într-o categorie de risc (mare, intermediar, mic) (**Tabelul 9-1**). *Cut-off-ul* markerilor a fost încorporat în stadializarea TNM revizuită a TCG (tumoră primară, ganglioni regionali, metastaze). Astfel, stadiile TNM se bazează acum atât pe anatomie (localizare și extensia bolii), cât și pe biologie (statusul markerilor tumorali și histologie). Seminomul are fie un risc mic, fie unul intermediar, bazat pe absența sau prezența metastazelor viscerale nonpulmonare. Nu există categoria de risc mare pentru seminom. Nivelul markerilor nu joacă niciun rol în definirea riscului pentru seminom. Nonseminoamele au trei categorii de risc (mic, intermediar și mare), bazate pe localizarea primară a tumorii, prezența sau absența metastazelor viscerale nonpulmonare și nivelul markerilor.

Pentru 90% dintre pacienții cu TCG de risc mic, patru cicluri de etoposid plus cisplatin (EP) sau trei cicluri de BEP produc răspunsuri complete și de durată, cu o minimă toxicitate acută și cronică. Toxicitatea pulmonară este absentă atunci când nu se utilizează bleomicina și este rară atunci când terapia este limitată la o perioadă de 9 săptămâni; mielosupresia cu febră și cu neutropenie este mai rară; iar rata de mortalitate a tratamentului este neglijabilă. Aproximativ 75% dintre pacienții cu risc intermediar și 45% dintre cei cu risc mare au remisie completă de durată după patru cicluri de BEP, nicio altă schemă nedovedindu-se superioară. Este nevoie de o terapie mai eficientă.

TABELUL 9-1

CLASIFICAREA RISCULUI IGCCCG PENTRU TUMORILE CU CELULE GERMINALE ÎN STADIU AVANSAT

RISC	NONSEMINOM	SEMINOM
Scăzut	Localizare primară gonadală sau retroperitoneală Absența metastazelor viscerale nonpulmonare AFP < 1 000 ng/mL β-hCG < 5 000 mUI/mL LDH < 1,5 x limita superioară sau normal (ULN)	Orice localizare primară Absența metastazelor viscerale nonpulmonare Orice LDH, hCG
Intermediar	Localizare primară gonadală sau retroperitoneală Absența metastazelor viscerale nonpulmonare AFP 1 000-10 000 ng/mL β-hCG 5 000-50 000 mUI/mL LDH 1,5-10 x ULN	Orice localizare primară Prezența metastazelor viscerale nonpulmonare Orice LDH, hCG
Mare	Localizare primară mediastinală Prezența metastazelor viscerale nonpulmonare AFP ≥ 10 000 ng/mL β-hCG > 50 000 mUI/mL LDH > 10 x ULN	Nu există pacienți clasificați în această categorie

Abrevieri: AFP, α-fetoproteina; hCG, gonadotropina corionică umană; IGCCCG, Grupul Internațional Consensual al Cancerului cu Celule Germinale; LDH, lactat dehidrogenază.
Sursa: Grupul Internațional Consensual al Cancerului cu Celule Germinale: J Clin Oncol 15:594, 1997.

CHIRURGIA POSTCHIMIOTERAPIE Rezecția metastazelor reziduale după terminarea chimioterapiei este o parte integrală a terapiei. Dacă histologia inițială arată un nonseminom și valorile markerilor s-au normalizat, părțile reziduale din toate localizările ar trebui rezecate. În general, boala reziduală retroperitoneală necesită un RPLND modificat bilateral. Toracotomia (unilaterală sau bilaterală) și disecția la nivelul gâtului sunt mai rar necesare pentru a îndepărta boala ganglionară reziduală mediastinală, pulmonară, parenchimatoasă sau cervicală. Tumorile viabile (seminom, carcinom embrionar, tumoră de sac vitelin sau coricarcinom) vor fi prezente în 15%, teratoamele mature în 40% și detritusurile necrotice și fibroza în 45% dintre piesele rezecate. Frecvența teratoamelor sau a bolii viabile este mare în tumorile mediastinale reziduale. Dacă detritusul necrotic sau teratomul matur sunt prezente, nu mai este nevoie de chimioterapie adițională. Dacă tumora viabilă este prezentă, dar este complet excizată, se administrează două cicluri adiționale de chimioterapie.

Dacă histologia inițială arată seminom pur, atunci teratomul matur este rar prezent și cel mai frecvent se

găsește detritus necrotic. Pentru boala reziduală retroperitoneală, un RPLND complet este dificil de realizat din punct de vedere tehnic din cauza fibrozei extensive postchimioterapie. Supravegherea se recomandă atunci când nu există nicio modificare pe radiografie sau examenul CT. Descoperirile făcute la un examen tomografic cu emisie de pozitroni (PET) se corelează cu un seminom viabil rezidual și este obligatorie excizia chirurgicală și biopsia.

CHIMIOTERAPIA DE SALVARE Dintre pacienții cu TCG, 20-30% nu reușesc să obțină un răspuns complet și durabil după chimioterapia de primă linie. O combinație între vinblastină, ifosfamidă și cisplatin (VeIP) va vindeca aproximativ 25% dintre pacienți ca linia a doua de tratament. Substituția paclitaxelului cu vinblastină poate fi mai eficientă în acest caz. Pacienții au o șansă mai mare să obțină un răspuns complet durabil, dacă au avut tumora primară localizată testicular și au prezentat recăderi după o remisiune completă anterioară, obținută prin chimioterapia de primă linie cu cisplatin. Pe de altă parte, dacă nu s-a obținut un răspuns complet sau dacă este vorba de un nonseminom mediastinal primar, atunci dozele standard ale terapiei de salvare sunt rar benefice. Opțiunile de tratament pentru acest gen de pacienți includ tratamentul cu doze puternice, terapia experimentală și rezecția chirurgicală.

Chimioterapia cu doze puternice, mari, de carboplatin (≥ 1 500 mg/m²) plus etoposid (≥ 1 200 mg/m²), cu sau fără ciclofosfamidă, cu suport prin celule stem sangvine periferice, induce un răspuns complet la 25-40% dintre pacienții care au suferit o progresie a bolii după chimioterapia de salvare cu ifosfamidă. Aproximativ jumătate dintre răspunsurile complete vor fi de durată. Terapia cu doze mari este standardul de îngrijire al acestor pacienți și a fost sugerată ca tratament de primă alegere la toți pacienții cu boală refractară sau recăderi. Paclitaxelul este și el activ la pacienții tratați anterior și pare să promită în programele care combină doze mari. Vindecarea rămâne posibilă la unii pacienți la care tumora a recidivat.

TCG EXTRAGONADAL ȘI CARCINOMUL INTERMEDIAR CU HISTOGENEZĂ INCERTĂ

Prognosticul și tratamentul pacienților cu TCG extragonadal depind de histologia tumorală și de locul ei de origine. Toți pacienții cu diagnostic de TCG ar trebui să facă o examinare ecografică a testiculului. Aproape toți pacienții cu seminom retroperitoneal sau mediastinal obțin un răspuns complet și durabil după BEP sau EP. Trăsăturile clinice ale pacienților cu TCG tip nonseminom retroperitoneal primar sunt similare cu cele ale pacienților cu localizare primară testiculară, iar evaluarea atentă va găsi dovezi de TCG primar testicular în aproape două treimi dintre cazuri. Pe de altă parte, un TCG tip nonseminom mediastinal primar este asociat cu un prognostic mai prost; o treime dintre pacienți sunt vindecați prin terapia standard (patru cicluri de BEP). Pacienții cu nonseminom mediastinal nou diagnosticat sunt considerați a avea boală cu prognostic nefavorabil și trebuie luați în considerare pentru studiile clinice care testează terapii cu o posibilă eficacitate mai mare. În plus, nonseminomul mediastinal este asociat cu afecțiuni hematologice care includ leucemia mielogenă acută, sindromul mielodisplazic și trombocitoza esențială, boli care nu au legătură cu chimioterapia anterioară. Aceste afecțiuni hematologice sunt refractare la tratament. Nonseminomul cu orice localizare primară își poate schimba histologia în alta tot malignă, cum ar fi rabdomiosarcom embrionar sau adenocarcinom. Acest proces poartă numele de transformare malignă. i(12p) a fost identificat în celulele transformate și indică originea clonală a TCG.

Au fost descrise la un grup de pacienți tumori slab diferențiate și histogeneză necunoscută, cu distribuție intermediară și neasociate cu secreție de AFP sau hCG; puține (10–20%) sunt vindecate prin chimioterapia standard ce conține cisplatin. i(12p) este prezent la aproximativ 25% dintre aceste tumori (fracțiunea care răspunde la cisplatin), ceea ce confirmă originea lor din celulele germinale primitive. Acest lucru este și un factor predictiv al răspunsului la chimioterapia bazată pe cisplatin și prin urmare a supraviețuirii pe termen lung. Aceste tumori sunt heterogene; tumorile neuroepiteliale și limfoamele pot fi și ele prezente în acest grup.

FERTILITATEA

Infertilitatea este o consecință importantă a tratamentului TCG. Infertilitatea preexistentă sau scăzută este frecvent prezentă. Azoospermia și/sau oligospermia sunt prezente la diagnostic la cel puțin 50% dintre pacienții cu TCG testicular. Disfuncția ejaculatorie este asociată RPLND, iar afectarea celulelor germinale poate rezulta în urma chimioterapiei care conține cisplatin. Tehnicile care cruță nervii pentru a păstra nervii simpatici retroperitoneali au făcut ca ejacularea retrogradă să fie mai puțin probabilă la subgrupurile de pacienți care sunt candidați pentru acest tip de intervenție. Spermatogeneza se reia la unii dintre pacienți după chimioterapie. Oricum, din cauza riscului important de reducere a capacității reproductive, analiza spermei și crioprezervarea spermei la o bancă de spermă ar trebui recomandată tuturor pacienților înainte de tratament.

CAPITOLUL 10

SISTEMUL REPRODUCĂTOR FEMININ, INFERTILITATEA ȘI CONTRACEPȚIA

Janet E. Hall

Sistemul reproducător feminin reglează modificările hormonale responsabile de apariția pubertății și funcția reproductivă la vârsta de adult. Funcția reproductivă normală la femei necesită integrarea dinamică a semnalelor hormonale venite de la nivelul hipotalamusului, al glandei hipofize și al ovarului, rezultând cicluri repetitive de dezvoltare a foliculilor, ovulația și pregătirea stratului edometrial al uterului pentru implantare în cazul în care are loc concepția.

Pentru mai multe discuții despre subiecte asemănătoare, vezi următoarele capitole: afecțiuni hiperadrogenice (Cap. 13), afecțiuni ale ciclului menstrual (Cap. 11), neoplasme ginecologice (Cap. 14), contracepția hormonală masculină (Cap. 8), menopauza (Cap. 12) și diferențierea sexuală (Cap. 7).

DEZVOLTAREA OVARULUI ȘI CREȘTEREA PRECOCE A FOLICULULUI

Ovarul conduce dezvoltarea și eliberarea unui ovocit matur și, de asemenea, sintetizează hormoni (de exemplu, estrogen, progesteron, inhibină, relaxină), esențiali pentru dezvoltarea pubertară și pregătirea uterului pentru concepție, implantarie și primele stadii ale sarcinii. Pentru a obține aceste funcții prin cicluri repetate lunar, ovarul suferă unele dintre cele mai dinamice schimbări dintre toate organele corpului. Celulele germinale primordiale pot fi identificate din a treia săptămână de gestație și migrarea lor către creasta genitală este completă după 6 săptămâni de gestație. Celulele germinale persistă la nivelul crestei genitale și sunt cunoscute ca ovogonii, fiind esențiale pentru inducerea dezvoltării ovariene. Deși unul dintre cromozomii X suferă un proces de inactivare în celulele somatice, este reactivat în ovogonii, genele de pe ambii cromozomi X fiind necesare unei dezvoltări ovariene normale. Un ovar liniar care conține doar celule stromale se regăsește la pacienții cu sindrom Turner 45,X (Cap. 7).

Populația de celule germinale se extinde, iar din săptămâna a 8-a de gestație, ovogoniile intră în profaza primei diviziuni meiotice, devenind ovocite primare. Acest lucru permite ovocitelor să fie înconjurate de un singur strat de celule granuloase turtite pentru a forma un folicul primordial (**Fig. 10-1**). Celulele granuloase sunt derivate din celulele mezonefrosului care invadează ovarul precoce în dezvoltarea sa, împingând celulele germinale către periferie. Deși studii recente au redeschis discuțiile, dovezi importante susțin cu putere faptul că ovarul conține o mulțime de celule germinale care nu se pot reînnoi. Prin procesele combinate de mitoză, meioză și atrezie, populația de ovogonii își atinge maximul de 6-7 milioane în săptămna a 20-a de gestație, după care există o pierdere progresivă atât de ovogonii, cât și de foliculi primordiali prin procesul de atrezie. La naștere, ovogoniile nu mai sunt prezente în ovar și doar 1-2 milioane de celule germinale rămân în stadiul de foliculi primordiali (**Fig. 10-2**). Ovocitul persistă în profaza primei diviziuni meiotice doar până înainte de ovulație, când se reia meioza.

Foliculii primordiali pasivi sunt recrutați pentru creștere și diferențiere printr-un proces înalt reglat, care limitează dimensiunea cohortei în dezvoltare, astfel încât foliculogeneza să continue de-a lungul vieții reproductive. Recrutarea inițială a foliculilor primordiali pentru a forma foliculi primari (Fig. 10-1) se caracterizează prin creșterea ovocitului și tranziția de la celule scuamoase la celule granuloase cuboidale. Celulele tecale interne care înconjoară foliculul în creștere încep să se formeze odată cu creșterea foliculului primar. Achiziția zonei pellucida de către ovocit și prezența câtorva straturi care înconjoară celulele granuloase cuboidale marchează dezvoltarea foliculului secundar. În acest stadiu, celulele granuloase dezvoltă receptori pentru hormonul foliculo-stimulant (FSH), estradiol și androgen și comunică una cu alta prin intermediul joncțiunilor de tip gap.

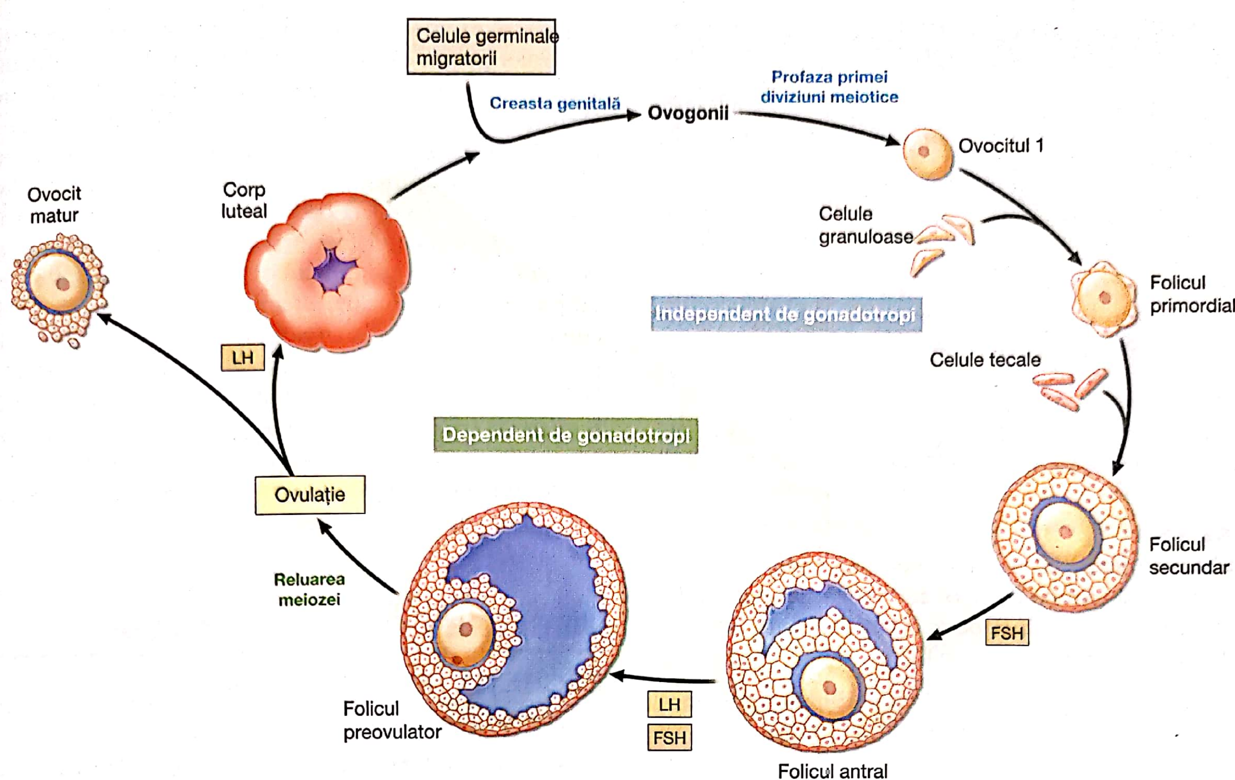


FIGURA 10-1
Stadiile dezvoltării ovariene de la sosirea celulelor germinale migratorii până la creasta genitală, realizate prin faze dependente și independente de gonadotropi, rezultând în final ovulația unui ovocit matur. FSH, hormonul foliculo-stimulant; LH, hormonul luteinizant.

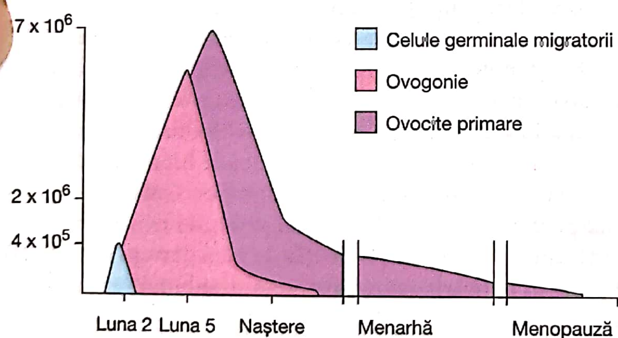


FIGURA 10-2
Numărul celulelor germinale ovariene este maxim la mijlocul gestației și apoi descrește brusc.

Semnalizarea bidirecțională între celulele germinale și cele somatice din ovar este o componentă necesară pentru maturarea ovocitului și pentru capacitatea de a secreta hormoni. De exemplu, factorul derivat din ovocite pe linia germinală α(FIGα) este necesar pentru formarea inițială a foliculului. Hormonul anti-müllerian [AMH, cunoscut și ca substanța inhibitoare mülleriană (MIS)] și activinele derivate din celulele somatice induc dezvoltarea foliculilor primari din cei primordiali. Factorul 9 de diferențiere a creșterii derivat din ovocit (GDF-9) este necesar migrării celulelor pretecale spre suprafața externă a foliculului în dezvoltare. GDF-9 este, de asemenea, necesar pentru formarea foliculilor secundari, la fel ca și ligandul KIT derivat din celulele granuloase (KITL) și factorul de transcripție „în cap de furculiță" (FOXL2). Toate aceste gene sunt un posibil candidat pentru insuficiența ovariană prematură la femei, iar mutațiile genei *FOXL2* umane a fost demonstrat că determină sindromul blefarofimozei/ptozei/epicantus inversus, care se asociază cu insuficiență ovariană.

DEZVOLTAREA UNUI FOLICUL MATUR

Stadiile precoce ale creșterii foliculului sunt în principiu induse de factori intraovarieni și poate dura până la un an de la recrutarea inițială. Maturarea până în stadiul necesar ovulației, incluzând reluarea meiozei în ovocit, necesită stimularea combinată a FSH-ului și a LH-ului (Fig. 10-1), fiind realizabilă în decurs de săptămâni. Recrutarea

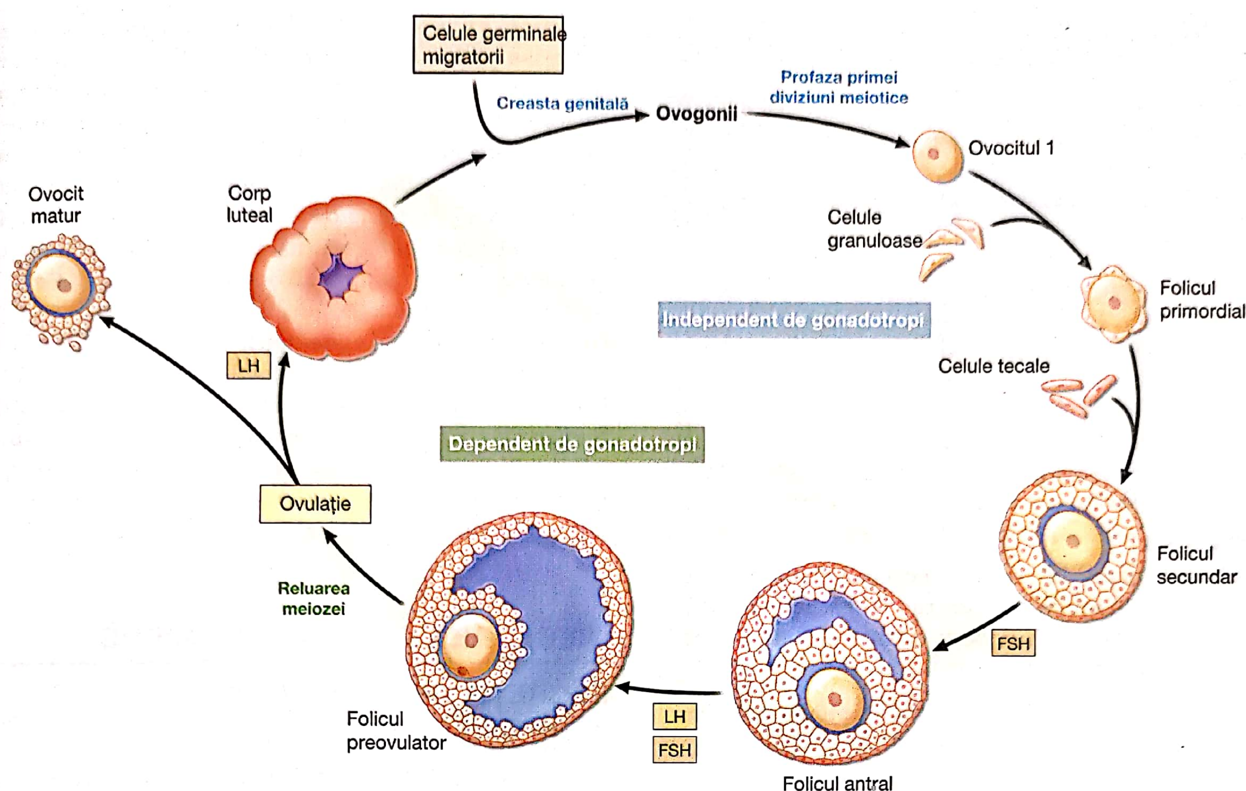


FIGURA 10-1
Stadiile dezvoltării ovariene de la sosirea celulelor germinale migratorii până la creasta genitală, realizate prin faze dependente și independente de gonadotropi, rezultând în final ovulația unui ovocit matur. FSH, hormonul foliculo-stimulant; LH, hormonul luteinizant.

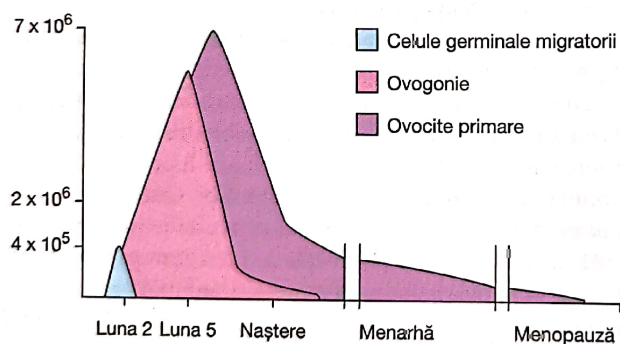


FIGURA 10-2
Numărul celulelor germinale ovariene este maxim la mijlocul gestației și apoi descrește brusc.

Semnalizarea bidirecțională între celulele germinale și cele somatice din ovar este o componentă necesară pentru maturarea ovocitului și pentru capacitatea de a secreta hormoni. De exemplu, factorul derivat din ovocite pe linia germinală α(FIGα) este necesar pentru formarea inițială a foliculului. Hormonul anti-müllerian [AMH, cunoscut și ca substanța inhibitoare mülleriană (MIS)] și activinele derivate din celulele somatice induc dezvoltarea foliculilor primari din cei primordiali. Factorul 9 de diferențiere a creșterii derivat din ovocit (GDF-9) este necesar migrării celulelor pretecale spre suprafața externă a foliculului în dezvoltare. GDF-9 este, de asemenea, necesar pentru formarea foliculilor secundari, la fel ca și ligandul KIT derivat din celulele granuloase (KITL) și factorul de transcripție „în cap de furculiță" (FOXL2). Toate aceste gene sunt un posibil candidat pentru insuficiența ovariană prematură la femei, iar mutațiile genei *FOXL2* umane a fost demonstrat că determină sindromul blefarofimozei/ptozei/epicantus inversus, care se asociază cu insuficiență ovariană.

DEZVOLTAREA UNUI FOLICUL MATUR

Stadiile precoce ale creșterii foliculului sunt în principiu induse de factori intraovarieni și poate dura până la un an de la recrutarea inițială. Maturarea până în stadiul necesar ovulației, incluzând reluarea meiozei în ovocit, necesită stimularea combinată a FSH-ului și a LH-ului (Fig. 10-1), fiind realizabilă în decurs de săptămâni. Recrutarea

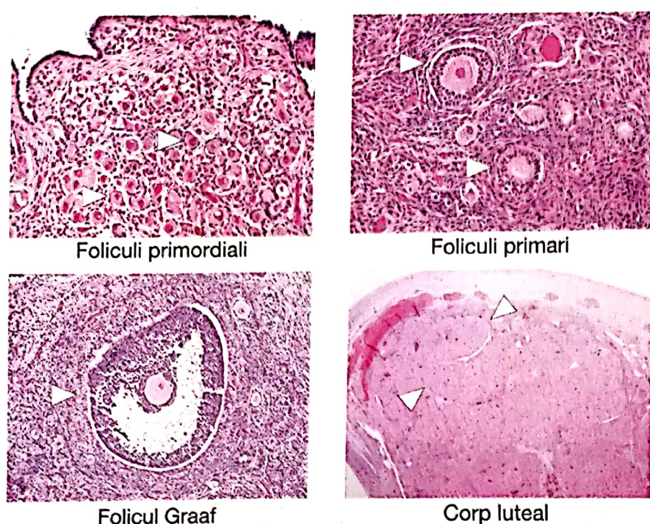


FIGURA 10-3
Dezvoltarea foliculului ovarian. Foliculul Graaf este cunoscut și ca foliculul preovulator sau terțiar. (*Prin amabilitatea J. H. Eichhorn și D. Roberts, Massachusetts General Hospital; cu permisiunea acestora.*)

de foliculi secundari din fondul de foliculi dormanți necesită acțiunea directă a FSH. Acumularea de fluid folicular între straturile de celule granuloase formează un antru care separă celulele granuloase în două grupuri funcționale diferite: celule murale, care mărginesc peretele folicular, și celulele cumulus, care înconjoară ovocitul (**Fig. 10-3**). Dovezi recente arată că, pe lângă rolul său în dezvoltarea normală a sistemului müllerian, calea de semnalizare WNT este necesară unei dezvoltări normale a foliculului antral și poate juca un rol și în steroidogeneza ovariană. Un singur folicul dominant iese din fondul de foliculi aflați în creștere în primele 5-7 zile după debutul menstrei, iar majoritatea foliculilor se micșorează de-a lungul traiectoriei de creștere, devenind atrezici. Acțiunea autocrină a activinei și a proteinei morfogenetice osoase (BMP-6) derivate din celulele granuloase și acțiunile paracrine ale GDF-9, ale BMP-15, ale BMP-16 și ale Gpr149, derivați din ovocit sunt implicate în proliferarea celulelor granuloase și modularea responsivității la FSH. Expunerea diferită la acești factori poate explica de ce un folicul este selectat pentru a-și continua creșterea spre stadiul preovulator. Foliculul dominant poate fi diferențiat prin mărimea sa, dovezile de proliferare ale celulelor granuloase, numărul mare de receptori de FSH, activitatea crescută a aromatazei și concentrațiile crescute de estradiol și inhibină A în fluidul folicular.

Foliculul dominant trece printr-o expansiune rapidă cu 5-6 zile înaintea ovulației, ceea ce reflectă proliferarea celulelor granuloase și acumularea de fluid folicular. FSH induce apariția receptorilor pentru LH pe celulele granuloase și face ca foliculul Graaf sau preovulator să se deplaseze spre marginea externă a ovarului pentru a se pregăti de ovulație. Valul de LH declanșează reluarea meiozei, supresează proliferarea celulelor granuloase și inducția receptorilor pentru ciclooxigenaza 2 (COX-2), prostaglandine și progesteron, fiecare dintre acestea fiind necesare ovulației. Factorii EGF-like par a media aceste răspunsuri foliculare la LH. Ovulația implică, de asemenea, producția de matrix extracelular, ceea ce duce la expansiunea populației de celule cumulus care înconjoară ovocitul și la expulzia controlată a oului și a fluidului folicular. Atât progesteronul, cât și prostaglandinele (induse de stimulul ovulator) sunt esențiale acestui proces. După ovulație, luteinizarea este indusă de LH în combinație cu achiziția unei rețele vasculare bogate ca răspuns la factorul de creștere endotelială vasculară (VEGF) și la factorul de bază al creșterii fibroblastelor (FGF de bază). Reglatorii tradiționali ai controlului reproductiv la nivel central, hormonul eliberator al gonadotropilor (GnRH) și receptorul său (GnRHR) sunt de asemenea produși în ovar și pot fi implicați în funcționarea corpului luteal.

REGLAREA FUNCȚIEI OVARIENE

SECREȚIA HIPOTALAMICĂ ȘI HIPOFIZARĂ

Neuronii GnRH se dezvoltă din celule epiteliale în afara sistemului nervos central și migrează, inițial alături de neuronii olfactivi, spre hipotalamusul medial bazal. Studii pe pacienții cu deficit de GnRH care nu intră în pubertate au oferit o mai bună cunoaștere a genelor ce controlează ontogenia și funcția neuronilor GnRH (**Fig. 10-4**). *KAL1, FGF8/FGFR1, PROK2/PROKR2, NELF* și *CDH7* (Cap. 8) sunt implicate în migrarea neuronilor GnRH către hipotalamus. Aproximativ 7 000 de neuroni GnRH, distribuiți prin hipotalamusul medial bazal, stabilesc contacte cu capilarele sistemului port hipofizar din eminența mediană. GnRH este secretat în sistemul port hipofizar prin pulsuri discrete, pentru a stimula sinteza și secreția LH și FSH din gonadotropii hipofizari, ceea ce înseamnă aproximativ 10% dintre celulele hipofizei (Cap. 2). Conexiunile funcționale ale neuronilor GnRH cu sistemul port sunt stabilite la sfârșitul primului trimestru, perioadă care coincide cu producția de gonadotropi hipofizari. Așadar, ca și ovarul, componentele sistemului reproductiv, hipotalamus și hipofiză, sunt prezente înainte de naștere. Oricum, nivelurile mari de estradiol și progesteron produse de placentă inhibă stimularea hipotalamo-hipofizară de către hormonii ovarieni secretați de făt.

După naștere și pierderea steroizilor derivați din placentă, nivelurile de gonadotropi cresc. Nivelul de FSH este mult mai mare la fete decât la băieți. Creșterea de FSH apare în urma activării ovariene (evidentă la ecografie) și a creșterii nivelurilor de estradiol și inhibină B. Studiile au identificat mutații ale *TAC3*, care codează neurokinina B, și ale receptorului său *TAC3R* la pacienții cu deficit de GnRH, ceea ce arată că ambele sunt implicate în controlul secreției de GnRH și că pot fi în mod particular importante în acest stadiu precoce de dezvoltare. La vârsta de 12-20

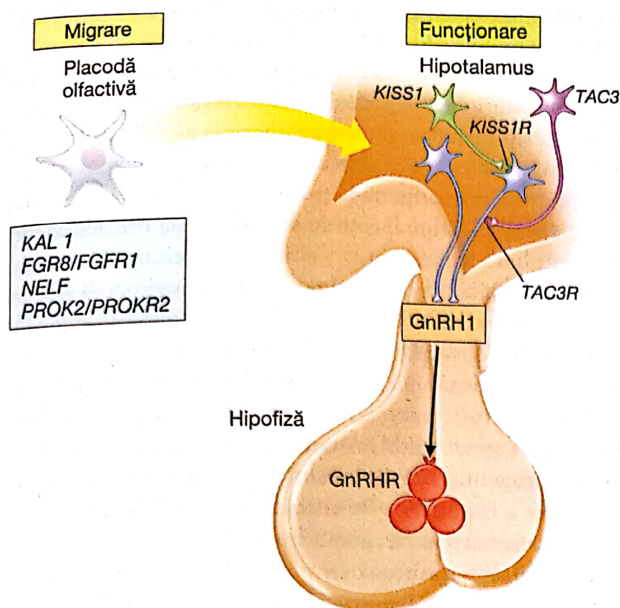


FIGURA 10-4
Stabilirea sistemului funcțional GnRH necesită participarea unui număr de gene care este esențial pentru dezvoltarea și migrarea neuronilor GnRH din placoda olfactivă către hipotalamus, pe lângă genele implicate în controlul funcțional al secreției și al acțiunii GnRH.

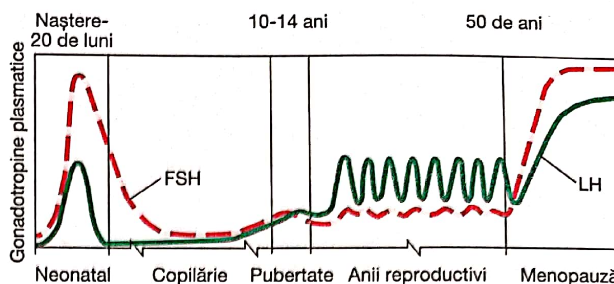


FIGURA 10-5
Hormonul foliculo-stimulant (FSH) și hormonul luteinizant (LH) au niveluri crescute în perioada neonatală, dar apoi trec printr-o perioadă de inactivitate în copilărie, înainte de a crește iar în timpul pubertății. Nivelurile de gonadotropi sunt ciclice în anii reproductivi și cresc dramatic odată cu pierderea feedbackului negativ care însoțește pubertatea.

de luni, axa reproductivă este din nou supresată și până la pubertate persistă o perioadă de relativă inactivitate (**Fig. 10-5**). La debutul pubertății, secreția pulsatilă de GnRH stimulează producția hipofizară de gonadotropi. În primele stadii ale pubertății, secreția de FSH și LH apare doar în timpul somnului, dar odată cu dezvoltarea pubertății, secreția pulsatilă de gonadotropi se realizează atât ziua, cât și noaptea.

Mecanismele responsabile pentru starea de inactivitate din copilărie și reactivarea de la pubertate a axei reproductive rămân incomplet elucidate. Neuronii GnRH din hipotalamus răspund atât la factori excitatori, cât și la cei inhibitori. Sensibilitatea crescută la influențele inhibitorii ale steroizilor gonadali a fost mult timp implicată în inhibarea secreției de GnRH din timpul copilăriei, dar nu a fost definitiv explicată la oameni. Semnalele metabolice, precum leptina derivată din adipocite, joacă un rol permisiv în funcția reproductivă (Cap. 16). Studiile pe pacienți cu deficit izolat de GnRH au arătat că mutații ale genei receptorului 54 cuplat cu o proteină G (*GPR54* sau *KISS1R*) preced debutul pubertății. Ligandul acestui receptor, metastina, este derivat din peptidul mamă kisspeptina-1 (*KISS1*) și este un stimulent puternic al eliberării de GnRH. Un potențial rol al kisspeptinei în debutul pubertății a fost sugerat de hiperreglarea copiilor de *KISS1* și *KISS1R* în hipotalamus în timpul pubertății. Sistemul *KISS1*/*KISS1R* poate fi implicat și în reglarea GnRH prin feedback de către estrogeni.

STEROIZII OVARIENI

Celulele ovariene producătoare de steroizi nu stochează hormoni, dar îi produc ca răspuns la FSH și LH în timpul unui ciclu menstrual normal. Secvența etapelor și a enzimelor implicate în sinteza hormonilor steroidieni sunt similare în ovar, suprarenală și testicul. Totuși, enzimele necesare pentru a cataliza diferite etape sunt compartimentate și pot să nu fie abundente sau chiar prezente în toate tipurile de celule. Odată cu dezvoltarea foliculului ovarian, sinteza de estrogen din colesterol necesită o integrare apropiată între celulele tecale și granuloase – denumită uneori și *modelul bicelular al steroidogenezei* (**Fig. 10-6**). Receptorii FSH sunt limitați la celulele granuloase, pe când receptorii LH sunt limitați la celulele tecale până în ultimele stadii ale dezvoltării foliculare, când se găsesc și în celulele granuloase. Celulele tecale care înconjoară foliculul sunt bine vascularizate și folosesc colesterolul preluat în principal din lipoproteinele circulante ca punct de plecare al sintezei de androstendion și testosteron sub controlul LH. Androstendionul și testosteronul sunt transferați prin lamina bazală la celulele granuloase care nu au o sursă vasculară directă. Celulele granuloase murale sunt în mod particular bogate în aromatază și sub controlul FSH produc estradiol, steroidul principal secretat în faza ovariană foliculară, care este și cel mai potent estrogen. Androstendionul produs de celulele tecale și, într-o măsură mai mică, testosteronul sunt și ei secretați în sângele periferic, unde pot fi convertiți în dihidrotestosteron la nivel cutanat și în estrogeni la nivelul țesutului adipos. Celulele interstițiale de la nivelul hilului au o funcție similară celulelor Leydig și sunt și ele capabile să secrete androgeni. Deși celulele stromale proliferează ca

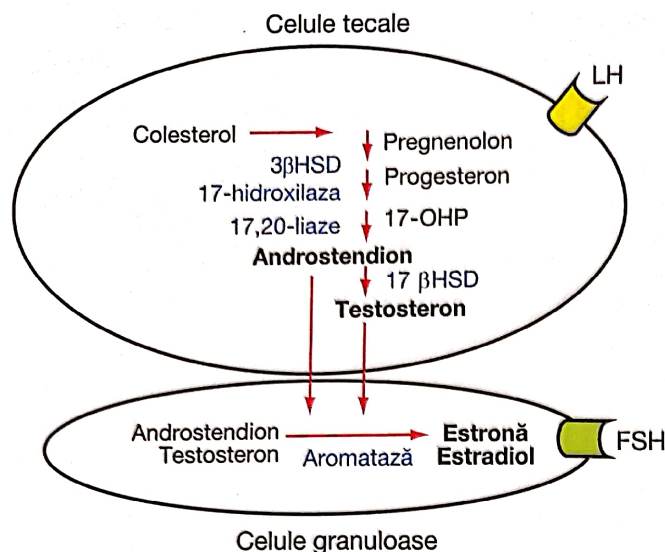


FIGURA 10-6

Producerea estrogenului de către ovar necesită funcția combinată a celulelor granuloase și tecale sub controlul hormonului luteinizant (LH) și a celui foliculo-stimulant (FSH). HSD, hidroxisteroid dehidrogenază; OHP, hidroxiprogesteron.

răspuns la androgeni [ca în sindromul ovarelor polichistice (SOPC], ele nu secretă androgeni.

Dezvoltarea rețelei capilare bogate după ruptura foliculului, în timpul ovulației, face posibil ca moleculele mari, precum lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), să ajungă în celulele granuloase și tecale luteinizante. La fel ca și în folicul, în corpul luteal este nevoie de ambele tipuri de celule pentru steroidogeneză. Celulele granuloase luteinizante sunt principala sursă a producției de progesteron, pe când celulele tecale luteinizante produc 17-hidroxiprogesteron, un substrat al aromatazei pentru estradiol în celulele granuloase luteinizante. LH este esențial pentru structura și funcționarea normală a corpului luteal. Deoarece LH și gonadotropina corionică umană (hCG) se leagă de un receptor comun, rolul LH în susținerea corpului luteal poate fi înlocuit de hCG în primele 10 săptămâni după concepție, astfel că hCG este folosit în mod frecvent pentru susținerea fazei luteale în tratamentul infertilității.

Acțiunile hormonilor steroizi

Atât estrogenul, cât și progesteronul joacă un rol esențial în expresia caracterelor sexuale secundare la femeie (Cap. 1). Estrogenul promovează dezvoltarea sistemului canalicular la nivelul sânului, pe când progesteronul este responsabil pentru dezvoltarea părții glandulare. În tractul reproducător, estrogenul creează un mediu receptiv pentru fertilizare și susține sarcina și nașterea, prin coordonarea atentă a modificărilor în endometru, și anume îngroșarea mucoasei vaginale, subțierea mucusului cervical, creșterea uterului și contracțiile uterine. Progesteronul induce activitatea secretorie în endometrul pregătit de estrogeni, crește vâscozitatea mucusului cervical și inhibă contracțiile uterine. Ambii steroizi gonadali au roluri esențiale în controlul tip feedback negativ și pozitiv al secreției de gonadotropi. Progesteronul crește și temperatura corporală bazală, fiind astfel folosit ca marker clinic al ovulației.

Majoritatea estrogenilor și a androgenilor circulanți sunt transportați în sânge legați de proteine, care restricționează difuzia liberă a acestora în celule și le prelungesc clearance-ul, funcționând ca un rezervor. Proteinele de legare cu afinitate mare includ globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG), care leagă androgeni cu o oarecare afinitate, mai mare decât cea cu care leagă estrogenii, și globulina de legare a corticosteroizilor, care leagă și ea progesteronul. Modularea nivelurilor proteinelor de legare de către insulină, androgeni și estrogeni conduce la o biodisponibilitate mai mare a nivelurilor de testosteron în SOPC și de estrogeni și progesteron circulanți în timpul sarcinii.

Estrogenii acționează în principal prin legarea de receptorii nucleari, receptorii pentru estrogen (ER) α și β. Coactivatorii transcripționali și co-represorii modulează acțiunea ER (Cap. 1). Ambele subtipuri de ER sunt prezente la nivelul hipotalamusului, al hipofizei, al ovarului și al tractului reproducător. Deși ER α și β exprimă un anumit exces funcțional, există un mare grad de specificitate, în mod particular în expresia tipului celular. De exemplu, ER α funcționează în celulele tecale ovariene, pe când ERβ este esențial pentru funcția celulelor granuloase. Există și dovezi pentru semnalizarea membranară inițiată de estrogeni. Mecanisme de semnalizare similare are și progesteronul, cu dovezi de reglare transcripțională prin receptorul pentru progesteron tip proteine izoforme tip A și B, la fel ca și semnalizarea membranară rapidă.

PEPTIDE OVARIENE

Inhibina a fost inițial izolată din fluidele gonadale pe baza abilității sale de a inhiba selectiv secreția de FSH din celulele pituitare. Inhibina este un heterodimer compus dintr-o subunitate α și una βA sau βB, pentru a forma inhibina A sau inhibina B, ambele fiind secretate la nivelul ovarului. Activina este un heterodimer al subunităților de inhibină β cu capacitatea de a stimula sinteza și secreția de FSH. Inhibinele și activinele sunt membri ai factorului de transformare a creșterii β (TGF-β), care aparține superfamiliei factorilor de creștere și diferențiere. În timpul purificării inhibinei, a fost descoperită follistatina, o proteină monomerică fără legătură cu inhibina, care inhibă secreția de FSH. La nivelul hipofizei, follistatina inhibă secreția de FSH indirect, prin legarea și neutralizarea activinei.

Inhibina B este secretată din celulele granuloase ale foliculilor antrali mici, pe când inhibina A este prezentă atât în celulele granuloase, cât și în cele tecale, fiind secretată de foliculii dominanți. Inhibina A este prezentă și în celulele granuloase luteinizante și este un produs major de secreție a corpului luteal. Inhibina B este secretată constitutiv de

celulele granuloase și crește în ser în concordanță cu recrutarea ciclică din fondul de foliculi activi aflați în creștere sub controlul FSH. Inhibina B a fost folosită ca marker clinic al rezervei ovariene. Inhibina B este un inhibitor important al FSH în timpul ciclului menstrual, independent de estradiol. Deși activina este și ea secretată de ovar, excesul de follistatină din ser, în combinație cu legarea aproape ireversibilă a activinei, fac improbabil rolul endocrin al activinei în reglarea FSH. Oricum, există dovezi că activina are un rol autocrin/paracrin în ovar, adițional rolului său de la nivel hipofizar, în modularea producției de FSH.

AMH (cunoscut și ca MIS) este important în biologia ovariană, pe lângă funcția de la care îi vine și numele (de exemplu, promovează degenerarea sistemului müllerian în timpul embriogenezei la bărbat). AMH este produs de celulele granuloase și, ca și inhibina B, este un marker al rezervei ovariene. AMH poate inhiba recrutarea foliculilor primordiali din fondul de foliculi și se pare că ar crește efectul exercitat de FSH asupra expresiei aromatazei.

Se pare că relaxina, produsă de celulele tecale luteinizante ale corpului luteal, are un rol în procesul de decidualizare al endometrului și în supresia activității contractile miometriale, ambele fiind necesare pentru stabilirea precoce a sarcinii.

INTEGRAREA HORMONALĂ A CICLULUI MENSTRUAL NORMAL

Secvența de modificări responsabile pentru funcția de reproducere matură este coordonată printr-o serie de anse de feedback pozitiv și negativ, care modifică secreția pulsatilă a GnRH, răspunsul hipofizar la GnRH și secreția relativă de LH și FSH din gonadotropi. Frecvența și amplitudinea secreției pulsatile de GnRH modulează diferențiat sinteza și secreția de LH și FSH, frecvențele mici favorizând sinteza de FSH și amplitudinile mari favorizând secreția de FSH. Activina este produsă atât în celulele gonadotrope hipofizare, cât și în cele foliculostelate, și stimulează sinteza și secreția de FSH. Inhibina funcționează ca un antagonist puternic prin blocarea receptorilor de activină. Deși inhibina este exprimată în hipofiză, inhibina gonadală este sursa principală a inhibiției prin feedback a FSH-ului.

Pe toată durata ciclului, sistemul reproductiv funcționează printr-un feedback negativ clasic. Estradiolul și progesteronul inhibă secreția de GnRH, iar inhibinele acționează la nivel hipofizar pentru a inhiba selectiv sinteza și secreția de FSH (Fig. 10-7). Acest control prin feedback negativ al FSH este esențial pentru dezvoltarea unui singur ovocit matur, ceea ce caracterizează funcția normală de reproducere la femei. Pe lângă acest control de feedback negativ, ciclul menstrual este dependent doar de feedbackul pozitiv indus de estrogeni pentru a produce un val de LH, esențial în ovulația unui folicul matur. Căile nervoase de semnalizare care deosebesc feedbackul negativ de cel pozitiv, ambele induse de estrogeni, sunt incomplet înțelese.

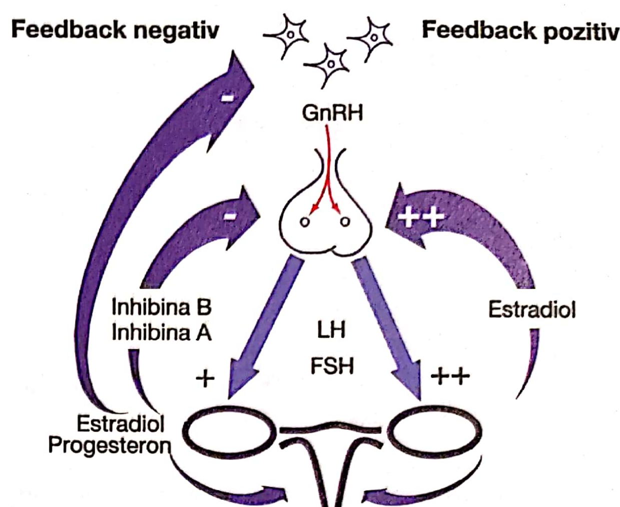


FIGURA 10-7
Sistemul reproducător feminin depinde în mod esențial de feedbackul estrogenic negativ al steroizilor gonadali și al inhibinei pentru a modula secreția de hormon foliculo-stimulant (FSH) și de feedbackul estrogenic pozitiv pentru a genera pulsul preovulator de hormon luteinizant (LH). GnRH, hormonul de eliberare a gonadotropilor.

FAZA FOLICULARĂ

Faza foliculară se caracterizează prin recrutarea unei cohorte de foliculi secundari și prin selecția finală a foliculului preovulator dominant (Fig. 10-8). Faza foliculară începe, prin convenție, în prima zi a menstrei. Oricum, recrutarea foliculului este inițiată de creșterea FSH ce începe tardiv în faza luteală în combinație cu pierderea feedbackului negativ al steroizilor gonadali și în mod special al inhibinei A. Faptul că o creștere de 20-30% a FSH este suficientă pentru a recruta un folicul arată sensibilitatea crescută a fondului de foliculi la FSH. Proliferarea celulelor granuloase rezultate este responsabilă de creșterea nivelurilor de inhibină B în faza foliculară precoce. Inhibina B, în combinație cu creșterea nivelurilor de estradiol și probabil de inhibină A, frânează secreția de FSH în timpul acestei perioade esențiale, astfel încât un singur folicul să se matureze în majoritatea ciclurilor. Riscul crescut de sarcină multiplă asociat cu nivelurile crescute de FSH, ambele fiind caracteristice vârstei materne avansate sau administrării exogene de gonadotropi în tratamentul infertilității, atestă importanța reglării prin feedback negativ a FSH. Odată cu creșterea continuă a foliculului dominant, estradiolul și inhibina A cresc exponențial, iar foliculul capătă receptori pentru LH. Nivelurile crescute de estradiol sunt responsabile pentru modificările proliferative la nivelul endometrului. Creșterea exponențială a estradiolului determină un feedback pozitiv asupra hipofizei, ceea ce duce la generarea unui puls de LH (și a unuia mai mic de FSH) și astfel se declanșează ovulația și luteinizarea celulelor granuloase.

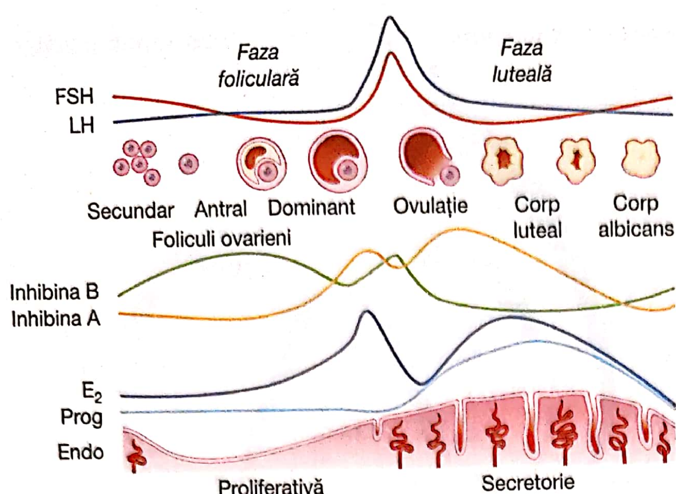


FIGURA 10-8
Relația dintre gonadotropi, dezvoltarea foliculului, secreția gonadală și modificările endometriale în timpul ciclului menstrual normal. FSH, hormonul foliculo-stimulant; LH, hormonul luteinizant; E_2, estradiol; Prog, progesteron; Endo, endometru.

FAZA LUTEALĂ

Faza luteală debutează prin formarea corpului luteal din foliculul rupt. Progesteronul și inhibina A sunt produse în celulele granuloase luteinizante care continuă să aromatizeze precursorii androgeni derivați din celulele tecale, producând astfel estradiol. Acțiunile combinate ale estrogenului și progesteronului sunt responsabile pentru modificările secretorii din endometru, care sunt necesare implantării. Corpul luteal este susținut de LH, dar are o durată de viață limitată din cauza sensibilității diminuate la LH. Moartea corpului luteal determină un declin progresiv al suportului hormonal pentru endometru. Inflamația sau hipoxia locală și ischemia apar în urma modificărilor vasculare din endometru, ducând la eliberarea de citokine, moarte celulară și descuamarea endometrului.

Dacă se realizează concepția, hCG produs de trofoblast se leagă de receptorii LH de pe corpul luteal, menținând producția de hormoni steroidieni și prevenind involuția corpului luteal. Corpul luteal este esențial pentru întreținerea hormonală a endometrului în primele 6-10 săptămâni de sarcină până când această funcție este preluată de placentă.

EVALUAREA CLINICĂ A FUNCȚIEI OVARIENE

Sângerarea menstruală ar trebui să devină regulată în 2 până la 4 ani de la menarhă, deși înainte ca acest lucru să se întâmple, ciclurile anovulatorii și neregulate sunt frecvente. Pentru restul vieții reproductive a femeii adulte, durata ciclului numărată din prima zi a menstrei până la prima zi a următoarei menstre este de 28 de zile, cu limite între 25-35 de zile. Oricum, variabilitatea de la un ciclu la altul, specifică fiecărei femei, este de ± 2 zile. Durata fazei luteale este relativ constantă și are între 12 și 14 zile la ciclurile normale; astfel, cea mai mare variabilitate în durata unui ciclu rezultă din variațiile fazei foliculare. Durata sângerării menstruale la ciclurile ovulatorii este între 4 și 6 zile. Există o scădere gradată a duratei ciclului odată cu vârsta, astfel încât femeile cu vârsta peste 35 de ani au cicluri mai scurte decât cele mai tinere. Ciclurile anovulatorii se înmulțesc pe măsură ce femeia se apropie de menopauză, iar patternul sângerărilor poate fi neregulat.

Femeile care raportează sângerări lunare regulate a căror durată nu variază > 4 zile au cicluri ovulatorii, dar alte semne clinice pot fi folosite pentru a evalua probabilitatea ovulației. Unele femei prezintă „mittelschmertz", descris ca fiind un disconfort la nivelul pelvisului la mijlocul ciclului, despre care se crede că ar fi provocat de expansiunea rapidă a foliculului dominant în timpul ovulației. O constelație de nenumărate simptome premenstruale, cum ar fi balonarea, sensibilitatea sânilor și poftele alimentare, apar adeseori cu câteva zile înainte de menstră în ciclurile ovulatorii, dar absența lor nu poate fi folosită ca o dovadă de anovulație. Metodele care pot fi folosite pentru a determina dacă s-a produs ovulația sunt: nivelul seric al progesteronului > 5 ng/mL la aproximativ 7 zile înainte de presupusa menstră, o creștere a temperaturii bazale corporale de 0,24°C (> 0,5°F) în a doua jumătate a ciclului, din cauza efectului termoreglator al progesteronului sau detectarea urinară a pulsului de LH folosind kituri pentru ovulație. Deoarece ovulația apare la aproximativ 36 de ore după pulsul de LH, dozarea LH-ului urinar poate fi utilă în programarea actului sexual astfel încât să coincidă cu ovulația.

Ecografia poate fi de ajutor pentru a detecta umplerea antrului folicular cu fluid și pentru a evalua proliferarea endometrială ca răspuns la nivelul crescut de estradiol din faza foliculară, la fel și ecogenitatea caracteristică endometrului secretor în faza luteală.

PUBERTATEA

DEZVOLTAREA PUBERTĂȚII NORMALE LA FETE

Primul ciclu menstrual (*menarha*) apare relativ târziu, în seria etapelor care caracterizează dezvoltarea pubertară normală (**Tabelul 10-1**). Menarha este precedată de apariția părului pubian, apoi a celui axilar ca urmare a maturării zonei reticulare din glanda suprarenală și a secreției crescute de androgeni din glanda suprarenală, în mod particular fiind vorba despre dehidroepiandosteron (DHEA). Factorii care declanșează adrenarha rămân încă necunoscuți, dar ar putea fi implicați creșterea indicelui de masă corporală, la fel și factori neonatali și din viața intrauterină. De asemenea, menarha este precedată de dezvoltarea sânilor (telarha), care este extrem de sensibilă la nivelurile foarte scăzute de estrogeni rezultate din conversia periferică a androgenilor

suprarenalieni și la nivelurile scăzute de estrogeni secretați de ovar în faza precoce a maturizării pubertare. Dezvoltarea sânilor precede apariția părului pubian și axilar la aproximativ 60% dintre fete. Intervalul dintre debutul dezvoltării sânilor și menarhă este de aproximativ 2 ani. În timp a existat un declin gradual al vârstei de instalare a menarhăi în ultimul secol, atribuit în mare parte îmbunătățirii nutriției și existenței unei legături între țesutul adipos și maturizarea sexuală precoce la fete. În Statele Unite, menarha apare la o vârstă medie de 12,5 ani (Tabelul 10-1). În mare parte, variația perioadei în care apare pubertatea se datorează factorilor genetici, ereditatea acesteia fiind estimată la 50-80%. Atât adrenarha, cât și dezvoltarea sânilor apar cu aproximativ un an mai devreme la fetele de culoare comparativ cu cele de rasă albă, deși apariția menarhăi diferă cu doar 6 luni între aceste două grupuri etnice.

Alte schimbări hormonale importante apar, de asemenea, în concordanță cu pubertatea. Nivelul hormonului de creștere (GH) crește la începutul pubertății, stimulat în mare parte de creșterile pubertare ale secreției de estrogeni. GH crește factorul de creștere insulin-like tip I (IGF-I), care intesifică creșterea liniară. Pulsul de creștere este de obicei mai puțin pronunțat la fete față de băieți, cu un vârf al vitezei de creștere de aproximativ 7 cm/an. Creșterea liniară este în cele din urmă limitată de închiderea cartilajelor de creștere a oaselor lungi, ca rezultat al expunerii prelungite la estrogeni. Pubertatea este asociată și cu o ușoară rezistență la insulină.

TULBURĂRI ALE PUBERTĂȚII

Diagnosticul diferențial al pubertății precoce și tardive este similar cu cel al băieților (Cap 8). Totuși, există diferențe în temporizarea pubertății normale și între frecvența relativă a afecțiunilor specifice la fete comparativ cu băieții.

Pubertatea precoce

În mod tradițional, pubertatea precoce a fost definită ca dezvoltarea caracterelor sexuale secundare înainte de vârsta de 8 ani la fete, bazat pe datele din studiul fetelor britanice făcut de Marshall și Tanner în anii 1960. Studii mai recente au dus la recomandarea ca fetele să fie evaluate pentru pubertate precoce dacă dezvoltarea sânilor sau a părului pubian apare la < 7 ani pentru fetele de rasă albă sau < 6 ani pentru cele de rasă neagră.

Pubertatea precoce este cel mai des mediată de la nivel central (Tabelul 10-2) în urma activării precoce a axei hipotalamo-hipofizo-ovariene. Se caracterizează prin secreție pulsatilă de LH și un răspuns crescut al FSH și LH la GnRH exogen (o stimulare de două-trei ori mai mare) (Tabelul 10-3). Pubertatea precoce adevărată este evidențiată de creșterea vârstei osoase > 2 SD, un istoric recent de accelerare a creșterii și de progresia caracterelor sexuale secundare. La fete, pubertatea precoce mediată central este idiopatică în aproximativ 85% dintre cazuri; totuși, cauzele neurologice trebuie și ele luate în considerare. Agoniștii GnRH care induc desensibilizare hipofizară reprezintă baza tratamentului de prevenire a închiderii premature a cartilajelor de creștere și de prezervare a înălțimii la vârsta de adult, dar și de a stăpâni repercusiunile psihosociale ale pubertății precoce.

Pubertatea precoce mediată prin mecanism periferic nu implică activarea axei hipotalamo-hipofizo-ovariene și este caracterizată prin inhibiția gonadotropilor în prezența estradiolului crescut. Managementul pubertății precoce de cauză periferică implică tratarea afecțiunii subiacente (Tabelul 10-2) și limitarea efectelor steroizilor gonadali folosind inhibitorii de aromatază, inhibitorii steroidogenezei și blocanții receptorului de estrogen. Este important de avut în vedere faptul că pubertatea precoce centrală se poate, de asemenea, dezvolta la fetele a căror pubertate precoce a fost inițial mediată prin mecanism periferic, cum se întâmplă în sindromul McCune-Albright și hiperplazia suprarenaliană congenitală.

Pot apărea și forme incomplete și intermitente de pubertate precoce. De exemplu, dezvoltarea prematură a sânilor poate apărea la fetițe înainte de vârsta de 2 ani, fără să mai progreseze ulterior și fără creșterea importantă a vârstei osoase, a producției de androgeni sau compromiterea înălțimii. Adrenarha prematură poate și ea să apară în absența dezvoltării pubertare progresive, dar aceasta trebuie diferențiată de debutul tardiv al hiperplaziei suprarenaliene congenitale și de tumorile secretante de androgeni, în care caz poate fi numită precocitate heterosexuală. Adrenarha prematură poate fi asociată cu obezitate, hiperinsulinemie și predispoziție ulterioară la SOPC.

TABELUL 10-1

VÂRSTA MEDIE (ANI) A ETAPELOR PUBERTARE LA FETE

	DEBUTUL DEZVOLTĂRII SÂNILOR/PĂRULUI PUBIAN	VÂRSTA VÂRFULUI VELOCITĂȚII ÎNĂLȚIMII	MENARHA	DEZVOLTAREA FINALĂ A SÂNILOR/ PĂRULUI PUBIAN	ÎNĂLȚIMEA LA VÂRSTA DE ADULT
Albe	10,2	11,9	12,6	14,3	17,1
De culoare	9,6	11,5	12	13,6	16,5

Sursă: din F. M. Biro și colab.: J Pediatr 148:234, 2006.

TABELUL 10-2

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PUBERTĂȚII PRECOCE

CENTRALĂ (DEPENDENTĂ DE GnRH)	PERIFERICĂ (INDEPENDENTĂ DE GnRH)
Idiopatic	Hiperplazia suprarenaliană congenitală
Tumori SNC	Tumori secretante de estrogeni
Hamartrom	Tumori suprarenaliene
Astrocitom	Tumori ovariene
Adenomiom	Tumori secretante de gonadotropi/hCG
Gliom	Expunerea exogenă la estrogeni sau androgeni
Germinom	Sindromul McCune-Albright
Infecție a SNC	Sindromul excesului de aromatază
Traumatism cranian	
Iatrogen	
Radiații	
Chimioterapie	
Intervenție chirurgicală	
Malformații SNC	
Chisturi arahnoide sau supraselare	
Displazie septo-optică	
Hidrocefalie	

Abrevieri: SNC, sistemul nervos central; GnRH, hormonul de eliberare a gonadotropilor; hCG, gonadotropina corionică umană.

Pubertatea tardivă

Pubertatea tardivă (**Tabelul 10-4**) este definită prin absența caracterelor sexuale secundare până la vârsta de 13 ani la fete. Aspectele diagnostice sunt foarte asemănătoare cu cele ale amenoreei primare (Cap. 11). Între 25 și 40% din cazurile de pubertate tardivă la fete sunt de cauză ovariană, sindromul Turner fiind incriminat la majoritatea acestor paciente. Hipogonadismul hipogonadotropic funcțional are diverse etiologii, precum bolile de sistem în care includem boala celiacă și boala renală cronică și endocrinopatii, precum diabetul zaharat și hipotiroidismul. În plus, fetele par a fi în mod particular susceptibile la efectele adverse ale modificărilor balanței energetice care rezultă în urma exercițiilor, a dietei și/sau a afecțiunilor alimentare. Împreună, aceste cauze reversibile reprezintă 25% dintre cazurile de pubertate întârziată la fete. Hipogonadismul hipogonadotropic congenital la fete sau băieți poate fi cauzat de mutații ale diferitelor gene sau ale combinațiilor de gene (Fig. 10-4, Cap. 8, Tabelul 8-2). Studiile familiale sugerează că genele identificate a fi asociate cu pubertate absentă pot, de asemenea, cauza pubertate tardivă, iar rapoartele recente au sugerat că o susceptibilitate genetică la factorii de stres din mediu, precum dieta și exercițiile, poate reprezenta cauza a cel puțin câteva cazuri de amenoree hipotalamică funcțională. Deși cauzele neuroanatomice de pubertate tardivă sunt considerabil mai rare la fete decât la băieți, este important să fie excluse în stabilirea diagnosticului de hipogonadism hipogonadotropic.

TABELUL 10-3

EVALUAREA PUBERTĂȚII PRECOCE ȘI TARDIVE

	PRECOCE	TARDIVĂ
Testele inițiale de screening		
Anamneză și examen fizic	×	×
Evaluarea vitezei creșterii	×	×
Vârsta osoasă	×	×
LH, FSH	×	×
Estradiol, testosteron	×	×
DHEAS	×	×
17-hidroxiprogesteron	×	
TSH, T_4	×	×
Hemoleucograma		×
Viteza de sedimentare, proteina C reactivă		×
Electroliți, funcția renală		×
Enzimele hepatice		×
IGF-I, IGFBP-3		×
Teste de urină		×
Teste secundare		
Ecografie de pelvis	×	×
RMN cerebral	×	×
β-hCG	×	
Testul stimulării cu GnRH/agoniști	×	×
Testul stimulării cu ACTH	×	
Panel pentru boli inflamatorii intestinale	×	×
Panel pentru boala celiacă		×
Prolactina		×
Cariotip		×

Abrevieri: ACTH, hormonul adrenocorticotrop; DHEAS, dihidroepiandrosteron sulfat; FSH, hormonul foliculo-stimulant; hCG, gonadotropina corionică umană; IGF-I, factorul de creștere insulin-like tip I; IGFPB-3, proteina de legare a IGF tip 3; LH, hormonul luteinizant; TSH, hormonul stimulant tiroidian; T_4, tiroxina.

INFERTILITATEA

DEFINIȚIE ȘI PREVALENȚĂ

Infertilitatea este definită ca incapacitatea de a concepe după 12 luni de relații sexuale neprotejate. Într-un studiu la care au participat 5 574 de femei de origine britanică și americană, sarcina a apărut la 50% în 3 luni, la 72% în 6 luni și la 85% în 12 luni. Aceste dovezi sunt în concordanță cu anticipările bazate pe *fecundabilitate*, adică probabilitatea de a obține o sarcină după un ciclu menstrual (aproximativ 20-25% dintre cuplurile de tineri sănătoși). Presupunând o fecundabilitate de 0,25, 98% dintre cupluri ar trebui să conceapă în decursul a 13 luni. Pe baza acestei definiții,

TABELUL 10-4

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL PUBERTĂȚII TARDIVE

Hipergonadotropism
Ovarian
Sindromul Turner
Disgenezia gonadală
Chimioterapie/radioterapie
Galactozemie
Ooforită autoimună
Hiperplazia lipoidică congenitală
Anomalii ale enzimelor steroidogenezei
Deficit de 17α-hidroxilază
Deficit de aromatază
Mutații ale receptorilor/gonadotropinei
FSHβ, LHR, FSHR
Sindromul rezistenței la androgeni
Hipogonadotropism
Genetic
Sindroame hipotalamice
Receptorul leptinei/leptina
HESX1 (displazia septo-optică)
PC1 (convertaza prohormonului)
Sindromul Kallman și IHH
KAL1, FGF8, FGFR1, NELF, PROK2, PROKR2, KISS1, KISS1R, TAC3, TAC3R, GnRH1, GnRHR
Anomalii ale funcției/dezvoltării hipofizare
PROP1
Tumori/afecțiuni infiltrative ale SNC
Craniofaringiom
Astrocitom, germinom, gliom
Prolactinom, alte tumori hipofizare
Histiocitoză X
Chimioterapie/radioterapie
Funcționale
Boli cronice
Malnutriție
Efort excesiv
Tulburări de alimentație

Abrevieri: SNC, sistem nervos central; FGF8, factorul de creștere al fibroblaștilor 8; FGFFR1, receptorul 1 al factorului de creștere al fibroblaștilor; FSHβ, lanțul β al hormonului foliculo-stimulant; FSHR, receptorul FSH; GnRHR, receptorul hormonului de eliberare al gonadotropilor; HESX1, homeobox, expresia 1 a celulelor stem embrionare; IHH, hipogonadism hipogonadotropic idiopatic; KAL, Kallman; KISS1, kisspeptina 1; KISSR1, receptorul KISS1; LHR, receptorul hormonului luteinizant; NELF, factorul LHRH nazal embrionic; PROK2, prokineticina 2; PROKR2, receptorul 2 al prokineticinei; PROP1, profet al Pit1, factorul de transcripție homeodomain asociat-like.

National Survey of Family Growth raportează o rată de infertilitate de 14% în Statele Unite la femeile căsătorite cu vârsta între 15-44 de ani. Rata de infertilitate a rămas relativ stabilă în ultimii 30 de ani, deși proporția cuplurilor fără copii a crescut, ceea ce reflectă o tendință de întârziere a fertilității, care are implicații importante din cauza scăderii legate de vârstă a fecundabilității, care începe la vârsta de 35 de ani și scade marcat după 40 de ani. Se estimează că 8% dintre americance au primit asistență pentru infertilitate; dintre acestea, 74% primesc consiliere, aproximativ 60% și-au testat fertilitatea și/sau a partenerului de sex masculin și 46% au folosit medicație de inducere a ovulației.

CAUZELE INFERTILITĂȚII

Spectrul infertilității variază de la ratele scăzute de concepție sau necesitatea de intervenție medicală până la cauze ireversibile de infertilitate. Infertilitatea poate fi atribuită în primul rând factorilor care țin de sexul masculin în 25% dintre cazuri, factorilor feminini în 58% dintre cazuri și cauzelor neexplicate în aproximativ 17% dintre cupluri (**Fig. 10-9**). Nu rareori, ambii factori, atât feminini, cât și masculini, contribuie la infertilitate.

ABORDAREA PACIENTULUI **Infertilitate**

EVALUAREA INIȚIALĂ În toate cuplurile care se prezintă la medic cu infertilitate, evaluarea inițială include discuții despre temporizarea adecvată a relațiilor sexuale și despre factorii de risc modificabili, precum fumatul, alcoolul, cofeina și obezitatea. Gama investigațiilor necesare ar trebui revizuită, la fel și o descriere amănunțită a infertilității și a opțiunilor de tratament, inclusiv adopția. Investigațiile inițiale sunt centrate pe descoperirea cauzei primare de infertilitate, feminină, masculină sau ambele. Aceste investigații includ analiza spermei la bărbat, confirmarea ovulației la femeie și în majoritatea cazurilor documentarea permeabilității trompelor uterine. În unele cazuri, după un set extins de analize prin care se exclud factorii masculini și feminini, nu poate fi identificată o cauză specifică și infertilitatea este clasificată în cele din urmă ca fiind inexplicabilă.

ASPECTE PSIHOLOGICE ALE INFERTILITĂȚII Infertilitatea se asociază în mod invariabil cu stresul psihologic nu doar din cauza diagnosticului și a procedurilor terapeutice, ci și a ciclurilor repetate de speranță și pierdere asociate cu fiecare nouă procedură sau ciclu de tratament din care nu rezultă nașterea unui copil. Aceste sentimente sunt adeseori combinate cu o dorință de izolare față de familie și prieteni. Consilierea și tehnicile de management ale stresului ar trebui introduse devreme în evaluarea infertilității. Este important de știut că infertilitatea și tratamentul său nu par să fie asociate cu sechele psihologice pe termen lung.

CAUZE FEMININE Anomaliile funcției menstruale constituie cea mai frecventă cauză feminină de infertilitate. Aceste afecțiuni care includ disfuncțiile ovulatorii și anomalii ale uterului sau ale filierei genitale se

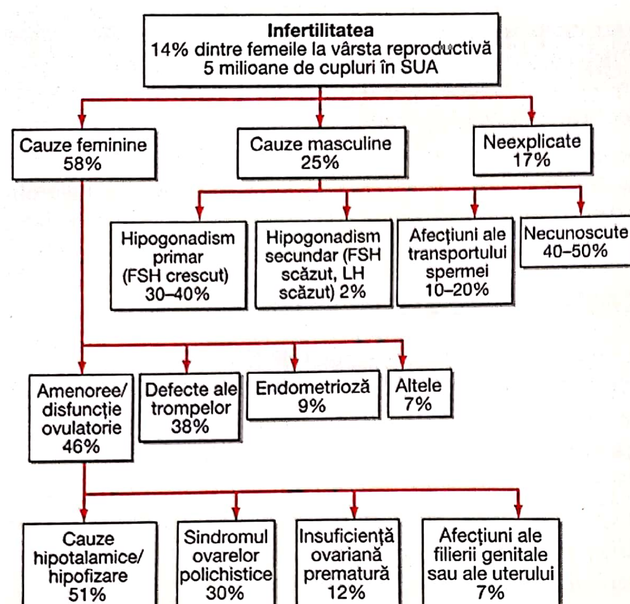


FIGURA 10-9
Cauze de infertilitate. FSH, hormon foliculo-stimulant; LH, hormon luteinizant.

caracterizează prin amenoree sau clicuri menstruale neregulate sau scurte. O anamneză şi un examen fizic atente plus un număr limitat de teste de laborator vor indica dacă afecţiunea este: (1) hipotalamică sau hipofizară (nivelul FSH-ului, al LH-ului şi al estradiolului scăzute cu sau fără o creştere a prolactinei), (2) SOPC (cicluri neregulate şi hiperandrogenism în absenţa altor cauze ale excesului de androgeni), (3) ovariană (estradiol scăzut cu FSH crescut) sau (4) anomalii uterine sau ale filierei genitale. Frecvenţa acestor diagnostice depinde dacă amenoreea este primară sau apare după o pubertate normală şi menarhă (vezi Fig. 11-2).

Abordarea viitoarei evaluări a acestor afecţiuni este descrisă în detaliu în Cap. 11.

Disfuncţia ovulatorie La femeile cu istoric de cicluri menstruale regulate, *dovezile de ovulaţie* trebuie căutate aşa cum s-a discutat mai sus. Biopsia endometrială, pentru a exclude insuficienţa fazei luteale, nu mai este considerată a fi o parte obligatorie a investigaţiilor pentru infertilitate. Chiar în prezenţa ciclurilor ovulatorii, se recomandă evaluarea *rezervei ovariene* pentru femeile cu vârsta > 35 de ani. Determinarea FSH în a 3-a zi de ciclu (un nivel de FSH < 10 UI/mL în ziua a 3-a de ciclu arată o rezervă ovariană de ovocite adecvată) sau după răspunsul la clomifen (blochează feedbackul negativ al estrogenilor asupra FSH), numărul foliculilor antrali şi nivelurile serice de inhibină B şi AMH au fost toate folosite pentru acest scop.

Afecţiuni ale trompelor uterine Disfuncţia tubară poate rezulta în urma bolii inflamatorii pelvine (BIP), a apendicitei, a endometriozei, a aderenţelor pelviene, a chirurgiei tubare, a utilizării anterioare de dispozitiv intrauterin (DIU) sau a unei sarcini ectopice anterioare. Oricum, la aproape 50% dintre paciente cu o infertilitate documentată a fi de cauză tubară, nu este identificată o cauză. Din cauza prevalenţei mari a afecţiunilor tubare, evaluarea permeabilităţii tubare prin histerosalpingografie (HSG) sau laparoscopie ar trebui realizată precoce la majoritatea cuplurilor care suferă de infertilitate. Infecţiile subclinice cu *Chlamydia trachomatis* pot fi o cauză subdiagnosticată a infertilităţii tubare şi aceasta necesită tratamentul ambilor parteneri.

Endometrioza *Endometrioza* este definită ca prezenţa glandelor endometriale sau a stromei în afara cavităţii endometriale şi a musculaturii uterine. Prezenţa sa este sugerată de un istoric de dispareunie (act sexual dureros), dismenoree agravată care apare frecvent înaintea menstrelor, sept rectovaginal îngroşat sau devierea colului uterin, observate la examenul pelvin. Patogeneza infertilităţii asociate cu endometrioză este neclară, dar ar putea implica efecte asupra fertilizării şi funcţiei normale a endometrului, dar şi aderenţe. Endometrioza este frecvent silenţioasă din punct de vedere clinic şi poate fi exclusă definitiv doar prin laparoscopie.

CAUZE MASCULINE (vezi şi Cap. 8) Cauzele cunoscute de infertilitate masculină includ: bolile testiculare primare, afecţiuni ale transportului spermei şi afecţiuni hipotalamo-hipofizare din care rezultă hipogonadismul secundar. Totuşi, etiologia nu este stabilită la 50% dintre bărbaţii cu suspiciunea de factori de infertilitate de cauză masculină. Testul-cheie de diagnostic care se realizează iniţial este *analiza spermei*. Nivelurile de testosteron ar trebui măsurate dacă numărul spermatozoizilor este scăzut la teste repetate sau dacă există dovezi clinice de hipogonadism. Nivelurile de gonadotropi sunt utile în diferenţierea dintre cauza gonadală şi cea centrală a hipogonadismului.

TRATAMENT **Infertilitate**

Pe lângă explicarea impactului negativ pe care îl are fumatul asupra infertilităţii şi asupra produsului de concepţie, consilierea despre nutriţie şi greutate este o parte esenţială a managementului infertilităţii şi al sarcinii. Atât indicele de masă corporală (IMC) scăzut, cât şi cel crescut sunt asociaţi cu infertilitatea la femei şi cu o morbiditate crescută în timpul sarcinii. Obezitatea a fost, de asemenea, asociată cu infertilitatea la bărbaţi. Tratamentul infertilităţii trebuie aplicat în funcţie de problemele unice ale fiecărui cuplu. În multe situaţii, incluzând infertilitatea neexplicată, dar şi endometrioza moderată spre uşoară şi/sau parametrii spermatici la limită, o abordare

pas cu pas a infertilității este soluția optimă, începând cu intervențiile cu risc mic și mergând mai departe spre cele mai invazive sau cu risc foarte mare, doar dacă sunt necesare. După indentificarea tuturor factorilor de infertilitate și tratamentul lor atunci când este posibil, abordarea ar putea include într-o ordine în care complexitatea ar crește progresiv: (1) management de așteptare, (2) clomifen citrat (vezi mai jos) cu sau fără inseminare intrauterină (IUI), (3) gonadotropi cu sau fără IUI și (4) fertilizare *in vitro* (IVF). Timpul necesar pentru încheierea evaluării, tratament și management de așteptare poate fi mai lung la femeile cu vârsta < 30 de ani, dar acest proces trebuie grăbit la femeile cu vârsta > 35 de ani. În unele situații, managementul de așteptare nu este cel mai adecvat.

DISFUNCȚIA OVULATORIE Tratamentul disfuncției ovulatorii trebuie în primul rând direcționat spre identificarea etiologiei afecțiunii astfel încât să se instituie un management specific atunci când este posibil. De exemplu, agoniștii de dopamină pot fi indicați pacientelor cu hiperprolactinemie (Cap. 2); modificarea stilului de viață poate avea succes la femeile cu obezitate, greutate corporală mică sau istoric de efort excesiv.

Medicamentele folosite pentru inducerea ovulației includ clomifen citrat, gonadotropi și GnRH pulsatil. *Clomifen citratul* este un antagonist estrogenic nonsteroidian care crește nivelurile de FSH și LH prin blocarea feedbackului negativ asupra hipotalamusului. Eficacitatea clomifenului în inducerea ovulației este înalt dependentă de selecționarea pacienților. Induce ovulația la aproximativ 60% dintre femeile cu SOPC și este tratamentul de primă alegere. Poate fi combinat cu agenți care modifică nivelul de insulină precum metforminul. Clomifen citratul este mai puțin eficient la pacientele cu hipogonadism hipogonadotropic. *Inhibitorii de aromatază* au fost și ei cercetați pentru tratamentul infertilității. Studiile inițiale par promițătoare, dar aceste medicamente nu au fost aprobate pentru această indicație.

Gonadotropii sunt foarte eficienți în inducerea ovulației la femeile cu hipogonadism hipogonadotropic și SOPC și sunt folosiți pentru a induce dezvoltarea de foliculi multipli în cazurile de infertilitate neexplicată și la femeile aflate la o vârstă reproductivă mai înaintată. Dezavantajele sunt: riscul semnificativ de sarcină multiplă și cel de hiperstimulare ovariană. Monitorizarea atentă și o abordare conservatoare a stimulării ovariene reduc aceste riscuri. Gonadotropii disponibili în prezent includ preparate urinare de LH și FSH, FSH înalt purificat și FSH recombinant. Deși FSH este componenta de bază, există din ce în ce mai multe dovezi care arată că adăugarea de LH (sau hCG) poate îmbunătăți rezultatele, fapt important în mod particular pentru pacientele cu hipogonadotropism.

Niciuna dintre aceste metode nu este eficientă la femeile cu insuficiență ovariană prematură la care donatoarea de ovocite sau adopția sunt opțiunile de bază.

AFECȚIUNI TUBARE Dacă histerosalpingografia sugerează o anomalie a cavității uterine sau a trompelor uterine sau dacă pacienta are vârsta ≥ 35 de ani la momentul inițial al evaluării, atunci se recomandă laparoscopia cu lavaj tubar, frecvent însoțită de o histeroscopie. Deși reconstrucția tubară poate fi încercată în cazul în care se identifică afecțiunea tubară, această metodă este în general înlocuită de utilizarea IVF. Aceste paciente au un risc crescut de a dezvolta sarcini ectopice.

ENDOMETRIOZA Deși 60% dintre femeile cu endometrioză minimă sau medie pot realiza concepția în decursul unui an fără tratament, rezecția laparoscopică sau ablația par să îmbunătățească ratele de concepție. Managementul medical al stadiilor avansate de endometrioză este larg folosit pentru controlul simptomelor, dar se pare că nu crește rata de fertilitate. În endometrioza moderată spre severă, chirurgia conservatoare este asociată cu rate de graviditate de 50 și, respectiv, 39%, comparativ cu rate de 25 și 5% doar prin managementul de așteptare. La unii pacienți, IVF poate fi tratamentul de primă alegere.

FACTORI MASCULINI DE INFERTILITATE Opțiunile terapeutice ale factorilor masculini de infertilitate s-au dezvoltat foarte mult în ultimii ani (Cap. 8). Hipogonadismul secundar se pliază mult pe tratamentul cu GnRH pulsatil sau gonadotropi. Tehnicile *in vitro* au oferit noi oportunități pentru pacienții cu insuficiență testiculară primară și afecțiuni ale transportului spermei. Alegerea opțiunilor terapeutice inițiale depinde de concentrația spermei și motilitatea spermatozoizilor. Managementul de așteptare ar trebui aplicat mai întâi bărbaților cu factori de infertilitate ușori (numărul de spermatozoizi de 15 la 20 x 10^6/mL și 20-40% motilitate). Factorii masculini de infertilitate moderați (10 la 15 x 10^6/mL și 20-40% motilitate) ar trebui să înceapă doar cu IUI sau în combinație cu tratamentul partenerei de sex feminin cu clomifen sau gonadotropi, dar poate necesita IVF cu sau fără injecție spermatică intracitoplasmatică (ICSI). Pentru bărbații cu afecțiuni severe (numărul de spermatozoizi < 10 x 10^6/mL, 10% motilitate) trebuie folosită IVF cu ICSI sau donatorul de spermă. Dacă ICSI se efectuează din cauza azoospermiei determinate de absența congenitală bilaterală a vaselor deferente, atunci trebuie asigurate și testarea genetică și consilierea din cauza riscului de fibroză chistică.

TEHNOLOGII REPRODUCTIVE ASISTATE Dezvoltarea tehnologiilor reproductive asistate (ART) a modificat dramatic tratamentul infertilității la femei și bărbați. IVF este indicat pacienților cu mai multe cauze

de infertilitate care nu au obținut rezultate satisfăcătoare prin abordări mai conservatoare. IVF sau ICSI reprezintă de multe ori tratamentul de elecție pentru cuplurile cu un factor de infertilitate masculin important sau afecțiuni tubare, pe când IVF prin utilizarea donorului de ovocite se folosește la pacientele cu insuficiență ovariană prematură sau la cele cu o vârstă avansată pentru reproducere. Rata de succes depinde de vârsta femeii și de cauza de infertilitate. Numărul ciclurilor anulate crește de la aproximativ 10% la femeile cu vârsta < 35 de ani la 24% la femeile cu vârsta > 40 de ani, pe când rata de nașteri scade de la aproximativ 39% la ciclurile în care embrionii au transferați la femei cu vârsta < 35 de ani la 24% la femeile cu vârsta între 38-40 de ani și doar 10% la femeile cu vârsta > 40 de ani. Deși frecvent eficientă, IVS este foarte scumpă și necesită o monitorizare atentă a inducerii ovulației și a tehnicilor invazive, incluzând aspirarea foliculilor multipli. IVS se asociază cu un risc important de sarcină multiplă, mai ales la femeile < 35 de ani, la care poate fi până la 40%.

CONTRACEPȚIA

Doar 15% dintre cuplurile din Statele Unite raportează că au întreținut relații sexuale neprotejate în ultimele 3 luni. Totuși, în ciuda disponibilității largi și a folosirii răspândite a unei varietăți de metode eficiente de contracepție, aproximativ jumătate dintre toate nașterile din Statele Unite sunt rezultatul unei sarcini nedorite. Gravidele adolescente continuă să reprezinte o importantă problemă de sănătate publică în Statele Unite, cu peste un milion de sarcini nedorite în fiecare an – o incidență mult mai mare decât în alte țări industrializate.

Dintre metodele de contracepție disponibile (Tabelul 10-5), o formă reversibilă de contracepție este folosită de > 50% dintre cupluri, pe când sterilizarea (masculină sau feminină) a fost luată în considerare ca metodă contraceptivă permanentă de peste o treime din cupluri. Întreruperea sarcinii este relativ sigură atunci când este realizată de profesioniști ai sistemului de sănătate, dar rar este o opțiune de ales.

Nicio metodă contraceptivă nu este ideală, deși toate sunt mai sigure decât a duce o sarcină la termen. Eficiența unei metode de contracepție date nu depinde doar de eficacitatea metodei în sine. Discrepanțele între eficiența teoretică și cea reală subliniază importanța educației și a complianței pacientului atunci când se iau în considerare mai multe forme de contracepție (Tabelul 10-5). Cunoașterea avantajelor și a dezavantajelor fiecărei metode de contracepție este esențială pentru consilierea oferită unui individ despre metodele cele mai sigure și mai potrivite cu stilul lui sau ei de viață. Organizația Mondială a

TABELUL 10-5

EFICIENȚA DIFERITELOR FORME DE CONTRACEPȚIE

METODA DE CONTRACEPȚIE	EFICIENȚA TEORETICĂ[a], %	EFICIENȚA REALĂ[a], %	PROCENTUL CELOR CARE CONTINUĂ UTILIZAREA METODEI LA 1 AN[b]	METODE DE CONTRACEPȚIE FOLOSITE DE FEMEILE DIN SUA[c]
Metode tip barieră				
prezervative	98	88	63	18
diafragmă	94	82	58	2
capișon cervical	94	82	50	<1
Spermicide	97	79	43	1
Sterilizare				
masculină	99,9	99,9	100	9
feminină	99,8	99,6	100	27
Dispozitiv intrauterin				1
Copper T380	99	97	78	
Progestasert	98	97	81	
Mirena	99,9	99,8		
Contraceptive hormonale	99,7	92	72	31
pilule combinate				
pilule doar cu progesteron				
Plasture transdermic				
Inel vaginal				
Progesteroni cu durată lungă de acțiune				
Depo-Provera	99.7	99.7	70	9

[a] Adaptat din J. Trussel și colab.: *Obstet Gynecol* 76:558, 1990.
[b] Adaptat din Contraceptive Technology Update. Contraceptive Technology 17(1): 13-24, 1996.
[c] Adaptat din L. J. Piccinino și W. D. Mosher: *Fam Plan Perspective* 30:4, 1998.

Sănătății (OMS) oferă finanțare vastă pentru planificare familială atât pentru medic, cât și pentru pacient, care poate fi accesată online. Resurse similare pentru determinarea eligibilității medicale sunt disponibile în SUA prin Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Posibilitatea de a folosi contraceptive la pacienții obezi și la cei după chirurgie bariatrică este discutată mai jos.

METODE TIP BARIERĂ

Metodele tip barieră (precum prezervativele, diafragmele și capișonul cervical) și spermicidele sunt ușor de găsit, reversibile și au mai puține efecte adverse decât metodele hormonale. Oricum, eficacitatea lor este înalt dependentă de aderență și utilizare corectă (Tabelul 10-5). Un mare avantaj al metodelor tip barieră este protecția oferită împotriva bolilor cu transmitere sexuală (BTS). Folosirea consecventă se asociază cu un risc mai mic de infecție cu HIV, gonoree, uretrită nongonococică și herpes genital, probabil și datorită folosirii concomitente de spermicide. Prezervativele din membrană naturală pot fi mai puțin eficiente decât cele din latex, iar lubrifianții pe bază de petroleum pot degrada prezervativele și le scad eficiența de prevenire a infecției cu HIV. Un prezervativ feminin foarte eficient, care oferă și protecție împotriva BTS, a fost aprobat în anul 1994, dar nu a ajuns să fie folosit la scară largă.

STERILIZAREA

Sterilizarea este metoda de controlare a nașterilor cel mai des aleasă de bărbații fertili și femeile multipare > 30 de ani (Tabelul 10-5). Sterilizarea se referă la o procedură care împiedică fertilizarea printr-o intervenție chirurgicală ce presupune întreruperea trompelor uterine la femei și a vaselor deferente la bărbați. Deși ligatura trompelor și vasectomia sunt potențial reversibile, aceste proceduri ar trebui considerate ca fiind permanente și nu trebuie realizate fără consilierea pacientului în prealabil.

Au fost dezvoltate mai multe metode de ligatură a trompelor, din care toate au o eficiență mare, cu o rată cumulativă de sarcini în 10 ani de 1,85 la 100 de femei. Însă, când apare o sarcină, riscul ca aceasta să fie ectopică poate fi de chiar 30%. Rata de succes a reanastomozei depinde de metoda folosită, dar chiar și după refacerea completă, riscul de sarcină ectopică rămâne crescut. Pe lângă prevenția unei sarcini, ligatura trompelor reduce riscul de cancer ovarian, probabil prin limitarea migrării spre ovare a potențialilor carcinogeni.

Vasectomia este o intervenție chirurgicală foarte eficientă, care are puține riscuri și nu necesită internare. Dezvoltarea azoospermiei poate fi întârziată pentru 3-6 luni și trebuie folosite alte metode de contracepție până când două ejaculări fără spermă oferă dovada sterilității. Reanastomoza poate reface fertilitatea la 30-50% dintre bărbați, dar rata de succes scade odată cu timpul după vasectomie și poate fi influențată de factori precum dezvoltarea de anticorpi împotriva spermatozoizilor.

DISPOZITIVE INTRAUTERINE

Dispozitivele intrauterine (DIU) inhibă dezvoltarea unei sarcini în principal prin efectul spermicid cauzat de reacția inflamatorie sterilă indusă de prezența unui corp străin în cavitatea uterină (DIU din cupru) sau prin eliberarea de progesteron (Progestasert, Mirena). DIU oferă un grad mare de eficiență în absența unor efecte sistemice metabolice. Totuși, doar 1% dintre femeile din Statele Unite folosesc această metodă, comparativ cu rata de utilizare de 15-30% din Europa și Canada, în ciuda dovezilor care susțin că noile dispozitive nu se asociază cu rate crescute de infecție pelvină și infertilitate, așa cum se întâmpla la dispozitivele mai vechi. Un DIU nu ar trebui folosit la femeile cu risc mare de a dezvolta BTS sau la femeile cu risc mare de endocardită bacteriană. DIU poate să fie ineficient la femeile cu leiomioame uterine, deoarece acestea modifică dimensiunea și forma cavității uterine. Utilizarea DIU se asociază cu un flux menstrual crescut, deși acesta este mai puțin pronunțat la DIU care eliberează progesteron, care se asociază cu o frecvență mai mare a sângerărilor între menstruații și a amenoreei.

METODE HORMONALE

Pilule contraceptive orale

Datorită utilizării ușoare și a eficacității, pilulele contraceptive orale sunt cel mai larg folosită formă de contracepție hormonală. Acționează prin supresia ovulației, modificarea mucusului cervical și a endometrului. Formulele curente sunt formate din estrogeni și progesteroni sintetici. Componenta estrogenică a pilulei constă în etinil estradiol sau mestranol care este metabolizat la etinil estradiol. Se folosesc mulți progesteroni sintetici. Noretindrona și derivații săi se folosesc în multe preparate. Dozele mici de norgestimat și progesteronii nou dezvoltați (desigestrel, gestodenă, drospirenină) au un profil androgenic mai slab; levonorgestrelul pare să fie cel mai androgenic compus dintre progesteroni și trebuie evitat la pacientele cu simptome de hiperandrogenism. Cele trei mari preparate de contraceptive orale sunt: (1) estrogen-progesteron în combinație fixă, (2) combinația fazică de estrogen-progesteron și (3) doar progesteron. Fiecare dintre aceste preparate se administrează zilnic timp de 3 săptămâni, urmate de o săptămână în care nu se administrează deloc, perioadă în care apare în general menstra. În Statele Unite sunt aprobate două contraceptive orale cu acțiune prelungită; Seasonale este un preparat care se administrează timp de 3 luni, din care 84 de zile se dă medicamentul activ și 7 zile se dă placebo, iar Lybrel este un preparat cu administrare continuă, care conține 90 μg de levonorgestrel și 10 μg de etinil estradiol. Dozele curente de etinil estradiol variază de la 20 la 50 μg. Totuși, indicațiile pentru doze de 50 μg sunt rare, iar majoritatea preparatelor conțin 35 μg de etinil estradiol. Concentrația redusă de estrogen și progesteron din pilulele de generația a doua și a treia a scăzut atât efectele secundare, cât și riscurile asociate cu utilizarea de

contraceptive orale (**Tabelul 10-6**). La dozele folosite în mod curent, pacientele trebuie avertizate să nu omită să-şi ia pilula din cauza potenţialului risc de ovulaţie. Efectele adverse includ: sângerări în afara menstrei, amenoree, sensibilitatea sânilor şi creşterea în greutate, care răspund frecvent la schimbarea preparatului.

Minipilula care conţine doar progesteron microdozat este mai puţin eficientă ca anticoncepţional, frecvenţa sarcinii fiind de 2-7 la 100 de femei pe an. Oricum, poate fi de folos femeilor cu boli cardiovasculare sau celor care nu pot tolera estrogenii sintetici.

Noi metode

Este disponibil un *plasture contraceptiv săptămânal* (Ortho Evra), care are o eficacitate similară contraceptivelor orale, dar se poate asocia mai puţin cu sângerările din afara menstrei. Aproximativ 2% dintre plasturi nu aderă şi un procent similar de femei are reacţii cutanate. Eficacitatea este mai mică la femeile care au greutatea > 90 kg. Cantitatea de estrogen furnizată poate fi comparată cu cea a 40 μg de contraceptiv oral tip etinil estradiol, ceea ce creşte riscul de tromboembolism venos, care trebuie comparat cu potenţialul benefic la femeile ce nu pot folosi cu succes alte metode. *O injecţie lunară contraceptivă cu estrogen/progesteron* (Lunelle) are o eficienţă mare, cu o rată de eşec de < 0,2% în primul an, dar eficienţa poate să scadă la femeile obeze. Utilizarea sa se asociază cu sângerări neregulate care se reduc odată cu timpul. Un *inel vaginal lunar* (NuvaRing) care se intenţionează a fi lăsat pe loc în timpul actului sexual este şi el disponibil pentru contracepţie. Are o eficienţă mare, cu o rată de eşec de 0,7% în 12 luni. Ovulaţia se reia odată cu reluarea primului ciclu după întreruperea contracepţiei.

Contraceptive pe termen lung

Administrarea de progesteron pe termen lung acţionează în primul rând prin inhibarea ovulaţiei şi prin modificările la nivelul endometrului şi al mucusului cervical, care conduc la o implantare scăzută şi un transport deficitar al spermei. Medroxiprogesteron acetatul, forma de depozit (Depo Provera, DMPA), singura formă injectabilă disponibilă în Statele Unite, este eficient pentru 3 luni, dar refacerea fertilităţii odată cu întreruperea poate fi întârziată până la 12-18 luni. DMPA este acum disponibil atât pentru administrare s.c., cât şi i.m. Sângerările neregulate, amenoreea şi câştigul în greutate sunt cele mai frecvente efecte adverse. Această formă de contracepţie poate fi bună în mod special pentru femeile la care contraceptivele ce conţin estrogeni sunt contraindicate (de exemplu, exacerbarea migrenelor, siclemia, fibromul).

CONTRACEPŢIA POSTCOITALĂ

Metodele de contracepţie postcoitală previn implantarea sau determină regresia corpului luteal şi au o eficacitate mare dacă sunt folosite corespunzător. Relaţiile sexuale neprotejate fără a ţine cont de perioada lunii au o incidenţă a sarcinii de 8%, o incidenţă ce poate fi redusă la 2% prin utilizarea contraceptivelor de urgenţă în decursul a 72 de ore de la actul sexual neprotejat. O notificare publicată în anul 1997 de Food and Drug Administration din Statele Unite (FDA) a indicat că anumite pilulele contraceptive orale pot fi folosite în 72 de ore de la actul sexual neprotejat [Ovral (2 tablete, la 12 ore distanţă) şi Lo/Ovral (4 tablete la 12 ore distanţă)]. Preven (50 mg de etinil estradiol şi 0,25 mg de levonorgestrel) şi Plan B sau Next Choice (0,75 mg de levonorgestrel) sunt acum aprobate pentru contracepţia postcoitală şi sunt disponibile pentru femeile > 17 ani. Levonorgestrel este mai eficient şi se asociază

TABELUL 10-6

CONTRACEPTIVE ORALE: CONTRAINDICAŢII ŞI RISCUL DE BOALĂ

Contraindicaţii
Absolute
Eveniment tromboembolic anterior sau accident vascular cerebral cerebral
Istoric de tumoră dependentă de estrogeni
Boală hepatică activă
Sarcină
Sângerare uterină anormală nediagnosticată
Hipertrigliceridemie
Femei cu vârsta > 35 de ani care fumează excesiv
Relative
Hipertensiune arterială
Femei care primesc terapie medicamentoasă anticonvulsivantă
Femei după chirurgie bariatrică (proceduri de malabsorbţie)
Risc de boală
Crescut
Boală cardiacă coronariană – crescut la fumătoare > 35 de ani; nu există o legătură cu tipul de progesteron
Hipertensiune arterială – risc relativ 1,8 (pentru utilizatorii curenţi) şi 1,2 (pentru cei ce utilizau anterior)
Tromboză venoasă – risc relativ de aproximativ 4; poate să fie mai mare la a treia generaţie de progesteron, drosperinona şi plasturi; agravată de obezitate (creşte riscul de zece ori comparativ cu nonobezele, fără OCP); risc crescut marcat al mutaţiilor genei protrombinei sau a factorului V Leiden
Accident vascular cerebral – uşor crescut; relaţie neclară cu durerile de cap tip migrenă
Tromboza de venă cerebrală – risc relativ aproximativ 13-15; în sinergism cu mutaţia genei protrombinei
Cancer de col uterin – risc relativ 2-4
Cancer de sân – poate creşte riscul la purtătoarele de BRCA1 şi posibil BRCA2
Scăzut
Cancer ovarian – 50% micşorarea riscului
Cancer endometrial – 40% micşorarea riscului

Abrevieri: OCP, pilulă contraceptivă orală.

cu mai puține reacții adverse decât combinația de estrogen-progesteron. Ulipristal acetat este un antagonist de progesteron care a fost dezvoltat pentru contracepția de urgență. Este disponibil în Europa și a fost aprobat de FDA pentru utilizare în 2010. Acest medicament este eficient până la 5 zile după actul sexual neprotejat. Mifepristone este tot un antagonist de progesteron, disponibil pentru întreruperea de sarcină intrauterină, dar care nu este aprobat drept contracepție de urgență în Statele Unite. Inserția unui DIU de cupru în 5 zile după actul sexual neprotejat este, de asemenea, o metodă foarte eficientă.

IMPACTUL OBEZITĂȚII ASUPRA ALEGERII CONTRACEPTIVELOR

Aproximativ o treime dintre adulții din Statele Unite sunt obezi. Chiar dacă obezitatea este asociată cu o oarecare reducere a fertilității, majoritatea femeilor obeze pot avea un produs de concepție. Riscurile complicațiilor asociate sarcinii sunt mai mari la femeile obeze. Contracepția intrauterină poate fi mai eficientă în cazul femeilor obeze decât metodele orale sau transdermice. Ghidurile OMS nu aduc restricții (clasa 1) în ceea ce privește utilizarea contracepției intrauterine, a DMPA și a pilulelor care conțin doar progesteron la femeile obeze (IMC $\geq$ 30), în absența problemelor medicale coexistente, pe când metodele care conțin estrogeni (pilule, plasturi, inel) sunt considerate ca fiind clasa 2 (avantajele depășesc riscurile teoretice și pe cele dovedite) din cauza riscului crescut de boală tromboembolică. Nu există restricții pentru utilizarea oricărei metode contraceptive după procedurile de chirurgie bariatrică restrictivă, dar ambele pilule, combinate și care conțin doar progesteron, sunt relativ mai puțin eficiente după procedurile ce se asociază cu malabsorbție.

CAPITOLUL 11

DEREGLĂRILE MENSTRUALE ȘI DUREREA PELVIANĂ

Janet E. Hall

Disfuncțiile menstruației pot semnala o afecțiune subiacentă care poate avea consecințe pe termen lung asupra sănătății. Deși sângerările frecvente sau prelungite determină de obicei o femeie să ceară ajutor medical, sângerările rare sau absente par să fie mai puțin îngrijorătoare în rândul pacientelor, motiv pentru care nu aduc acest lucru la cunoștința medicului. Astfel, o anamneză centrată asupra menstruației este o parte esențială a fiecărei consultații făcute unei femei. Durerea de origine pelvină este un motiv frecvent de prezentare la medic și se poate asocia cu anomalii ale organelor sistemului reproducător, dar poate avea și origine gastrointestinală, în tractul urinar sau la nivel musculoscheletic. În funcție de cauză, durerea pelvină poate necesita un consult chirurgical de urgență.

TULBURĂRI MENSTRUALE

DEFINIȚIE ȘI PREVALENȚĂ

Amenoreea se referă la absența ciclurilor menstruale și se clasifică în *primară*, dacă sângerarea menstruală nu s-a produs niciodată în absența unui tratament hormonal sau *secundară*, dacă ciclurile menstruale sunt absente 3-6 luni. Amenoreea primară este o afecțiune rară care apare la < 1% din populația feminină. Oricum, între 3 și 5% dintre femei suferă cel puțin 3 luni de amenoree secundară în orice an specific. Nu există dovezi că rasa sau etnia influențează prevalența amenoreei. Totuși, datorită importanței unei nutriții adecvate pentru o funcție reproductivă normală, atât vârsta la care apare menarha, cât și prevalența amenoreei secundare variază semnificativ în diferite zone de pe glob.

Oligomenoreea este definită ca durata unui ciclu > 35 de zile sau < 10 menstre pe an. Atât frecvența, cât și cantitatea sângerării vaginale sunt neregulate în caz de oligomenoree. Se asociază frecvent cu anovulația, care poate de asemenea să apară la intervale intermenstruale < 24 de zile sau cu sângerări vaginale > 7 zile. Sângerările frecvente sau foarte neregulate sunt denumite *sângerări uterine disfuncționale* dacă leziunile anatomice uterine sau diateza hemoragică au fost excluse.

Amenoreea primară

Absența menstrei până la vârsta de 16 ani definește în mod tradițional amenoreea primară. Totuși, alți factori precum creșterea, caracterele sexuale secundare, prezența durerilor pelvine ciclice și trendul secular către o vârstă mai mică a menarhăi, mai ales la fetele afro-americane, influențează și ei vârsta la care trebuie investigată amenoreea primară. Astfel, o evaluare a amenoreei ar trebui inițiată la vârsta de 15 sau 16 ani în prezența unei creșteri normale și a caracterelor sexuale secundare; la vârsta de 13 ani în absența caracterelor sexuale secundare sau dacă înălțimea este mai mică decât percentila trei; la vârsta de 12 sau 13 ani în prezența dezvoltării sânilor și a durerii pelvine ciclice; sau la 2 ani de la dezvoltarea sânilor dacă menarha definită prin prima perioadă menstruală nu a apărut.

Amenoreea secundară sau oligomenoreea

Anovulația și ciclurile neregulate sunt relativ frecvente până la 2 ani de la menarhă și pentru 1-2 ani înainte de ultimul ciclu menstrual. În anii următori, durata ciclului menstrual este de aproximativ 28 de zile, cu un interval intermenstrual care durează în mod normal între 25 și 35 de zile. Variabilitatea de la ciclu la ciclu la o femeie care are ovulație în mod constant este în general de +/- 2 zile. Sarcina este cea mai frecventă cauză de amenoree și trebuie exclusă precoce în evaluarea unei menstruații neregulate. Oricum, multe femei prezintă ocazional lipsa unui singur ciclu menstrual. Trei sau mai multe luni de amenoree secundară ar trebui să determine o evaluare, la fel și istoricul de intervale intermenstruale de > 35 de zile sau < 21 de zile sau sângerări care persistă > 7 zile.

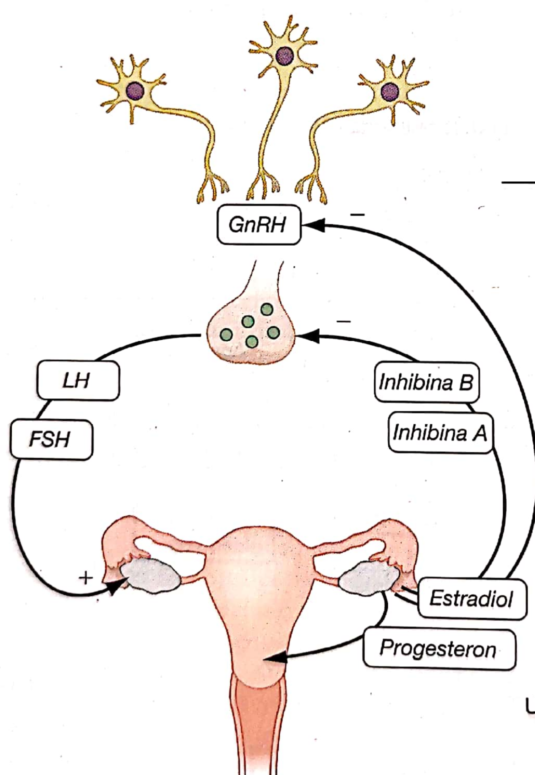
DIAGNOSTIC

Evaluarea disfuncției menstruale depinde de înțelegerea relațiilor dintre cele patru componente esențiale ale tractului reproducător: (1) hipotalamusul, (2) hipofiza, (3) ovarele și (4) uterul și tractul de ieșire (**Fig. 11-1**; Cap. 10). Acest sistem este menținut prin anse complexe de feedback pozitiv și negativ care implică steroizii ovarieni (estradiol și progesteron) și peptide (inhibina B și inhibina A), dar și componente hipotalamice [hormonul eliberator al gonadotropilor (GnRH)] și hipofizare [hormonul foliculo-stimulant (FSH) și hormonul luteinizant (LH)] (Fig. 11-1).

Dereglările funcției menstruale pot fi împărțite în două categorii principale: afecțiuni ale uterului și ale tractului de ieșire și afecțiuni ale ovulației. Multe dintre afecțiunile care determină amenoreea primară sunt congenitale, dar nu sunt descoperite până la vârsta pubertății normale (de exemplu, anomaliile genetice, cromozomiale și anatomice). Toate cauzele de amenoree secundară pot determina de asemenea și amenoree primară.

Afecțiuni ale uterului sau ale tractului de ieșire

Anomaliile uterului și ale vaginului se prezintă în mod tipic ca amenoree primară. La pacientele cu o dezvoltare pubertară normală și vagin „în orb“, diagnosticul diferențial include *obstrucția* printr-un sept vaginal transvers sau himen imperforat; *agenezia mülleriană* (sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser) care a fost asociat cu mutații ale genei *WNT4*; și *sindromul rezistenței la androgeni* (AIS), care este o afecțiune recesivă X-linkată ce reprezintă aproximativ 10% dintre toate cazurile de amenoree primară (Cap. 8). Pacienții cu AIS au cariotip 46,XY, dar din cauza lipsei de răspuns a receptorilor pentru androgeni, ei suferă de o hipoandrogenizare severă și au organe genitale externe feminine. Absența părului pubian și axilar îi distinge clinic de pacienții cu agenezie mülleriană. *Sindromul Asherman* se caracterizează prin amenoree secundară sau hipomenoree și este urmarea obliterării parțiale sau complete a cavității uterine prin aderențe care împiedică creșterea și descuamarea normale ale endometrului. Chiuretajul realizat pentru



	Primar	Secundar
Hipotalamus	27%	36%
Hipofiză	2%	15%
SOPC	7%	30%
Ovare	43%	12%
Uter/filiera genitală	19%	7%

FIGURA 11-1
Rolul axei hipotalamo-hipofizo-gonadale în etiologia amenoreei. Secreția hormonului eliberator al gonadotropilor (GnRH) din hipotalamus stimulează secreția hormonului foliculo-stimulant (FSH) și a celui luteinizant (LH) de la nivel hipofizar pentru a induce foliculogeneza și steroidogeneza ovariană. Secreția ovariană de estradiol și progesteron controlează descuamarea endometrului de unde rezultă menstrele și, în combinație cu inhibinele, realizează reglarea prin feedback a hipotalamusului și a hipofizei pentru a controla astfel secreția de FSH și LH. Prevalența amenoreei determinate de anomalii aflate la fiecare nivel al sistemului reproducător (hipotalamus, hipofiză, ovar, uter și vagin) variază în funcție de tipul amenoreei – primară sau secundară. SOPC, sindromul ovarelor polichistice.

complicațiile sarcinii se face în 99% dintre cazuri; o cauză importantă este reprezentată de tuberculoză, în zonele unde este endemică.

TRATAMENT Afecțiuni ale uterului sau ale vaginului

Obstrucția vaginului necesită corecție chirurgicală. Riscul de endometrioză este crescut în această afecțiune, probabil din cauza fluxului menstrual retrograd. Agenezia mülleriană poate necesita și ea intervenție chirurgicală, deși, la unii pacienți, dilatarea vaginală este o metodă adecvată. Deoarece funcția ovariană este normală, tehnicile de reproducere asistată pot fi realizate cu ajutorul unei purtătoare surogat. Sindromul rezistenței la androgeni necesită gonadectomie, deoarece există risc de gonadoblastom la nivelul gonadelor cu disgenezie. Rămâne controversat momentul acestei intervenții, fie devreme în copilărie, fie după terminarea procesului de dezvoltare a sânilor. Substituția cu estrogeni se indică după gonadectomie, iar dilatarea vaginală poate fi necesară pentru a permite întreținerea de relații sexuale.

Afecțiuni ale ovulației

Odată ce anomaliile uterine și vaginale au fost excluse, alte cauze de amenoree implică afecțiunile ovulației. Diagnosticul diferențial se bazează pe rezultatele testelor inițiale, inclusiv un test de sarcină, pe nivelul gonadotropilor (pentru a localiza cauza: la nivel central sau ovarian) și evaluarea hiperandrogenismului (**Fig. 11-2**).

Hipogonadismul hipogonadotropic

Nivelurile scăzute de estrogeni în combinație cu niveluri normale sau scăzute de LH și FSH sunt observate în anomaliile anatomice, genetice sau funcționale care interferează cu secreția hipotalamică de GnRH sau cu răspunsul hipofizar normal la GnRH. Deși relativ rare, tumorile și bolile infiltrative trebuie luate în considerare la diagnosticul diferențial al hipogonadismului hipogonadotropic (Cap. 2). Aceste afecțiuni se pot prezenta cu amenoree primară sau secundară. Pot apărea în asociere cu alte caracteristici sugestive ale disfuncției hipotalamusului sau a hipofizei, precum statura mică, diabetul insipid, galactoreea și durerile de cap. Hipogonadismul hipogonadotropic poate să apară și după radioterapie la nivel cranian. În perioada postpartum, poate fi cauzat de necroză hipofizară (sindromul Sheehan) sau

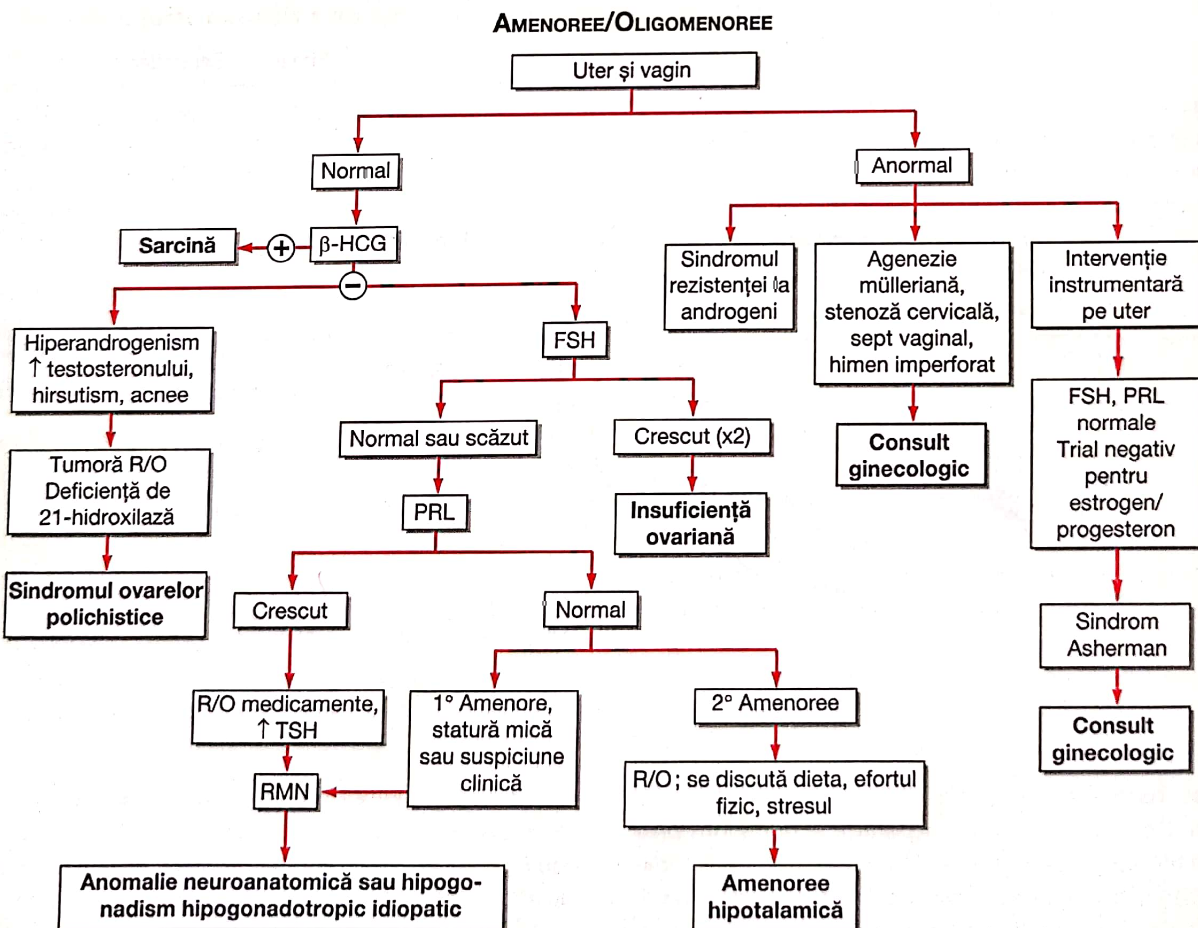


FIGURA 11-2

Algoritmul evaluării amenoreei. β-hCG, gonadotropină corionică umană; FSH, hormonul foliculo-stimulant; PRL, prolactina; TSH, hormonul tiroidian stimulant.

hipofizita limfocitară. Deoarece disfuncția reproductivă se asociază frecvent cu hiperprolactinemia rezultată în urma leziunilor neuroanatomice sau a medicamentelor, prolactina ar trebui măsurată la toți pacienții cu hipogonadism hipogonadotropic (Cap. 2).

Hipogonadismul hipogonadotropic izolat (IHH) apare la femei, deși este mai frecvent la bărbați. IHH se prezintă în general cu amenoree primară și este asociat cu anosmie la aproximativ 50% dintre femei (sindromul Kallmann). Cauzele genetice de IHH au fost identificate la aproximativ 35% din pacienți (Cap. 8 și 10).

Amenoreea hipotalamică funcțională (HA) este cauzată de o nepotrivire între consumul și aportul de energie. Studii recente sugerează că variante genetice asociate cu IHH pot crește susceptibilitatea la admisie a factorilor de mediu, determinând în mare parte variabilitatea acestei afecțiuni. Secreția de leptină poate juca un rol cheie în transducerea semnalelor de la periferie la hipotalamus în HA. Axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală poate să joace și ea un rol. Diagnosticul de HA poate fi pus în general cu ajutorul unei anamneze atente, al unui examen fizic și prin demonstrarea nivelurilor scăzute de gonadotropi și normale de prolactină. Tulburările de alimentație și bolile cronice trebuie excluse în mod special. O anamneză atipică, durerile de cap, semnele de disfuncție hipotalamică sau hiperprolactinemia, chiar dacă ușoară, necesită un examen imagistic cerebral precum CT sau RMN pentru a exclude o cauză neuroanatomică.

Hipogonadismul hipergonadotrop

Insuficiența ovariană se consideră prematură când apare la femei cu vârsta sub 40 de ani și reprezintă aproximativ 10% dintre cazurile de amenoree secundară. Insuficiența ovariană primară (POI) a înlocuit în majoritatea cazurilor termenii de menopauză prematură și de insuficiență ovariană prematură, odată cu recunoașterea faptului că funcția ovariană diminuată este continuă. Insuficiența ovariană este asociată cu pierderea controlului prin feedback negativ asupra hipotalamusului și hipofizei, rezultând niveluri crescute de LH și FSH. FSH este un marker mai bun al insuficienței ovariene, având în vedere că nivelul său este mai puțin variabil decât cel al LH. Odată cu menopauza naturală, POI se poate accentua sau se poate afla în declin și pot fi necesare determinări seriate pentru a stabili diagnosticul.

Odată stabilit diagnosticul de POI, este indicată o evaluare ulterioară din cauza eventualelor probleme de sănătate care pot fi asociate POI. De exemplu, POI apare în asociere cu o varietate de anomalii cromozomiale, inclusiv sindromul Turner, sindroamele de insuficiență poliglandulară autoimună, chimio- și radioterapia, și galactozemia. Este important să recunoaștem cazurile de insuficiență ovariană precoce la purtătorii de premutații ale sindromului de cromozom X fragil, deoarece există un risc crescut de retard mintal la copiii de sex masculin cu mutații ale *FMR1*. În majoritatea cazurilor, de obicei, nu se poate determina cauza POI.

Hipogonadismul hipergonadotropic apare rar în cadrul altor afecțiuni, precum mutațiile receptorului de FSH sau LH. Deficitul de aromatază și de 17α-hidroxilază se asociază cu gonadotropi crescuți, cu hiperandrogenism și, respectiv, cu hipertensiune arterială. Tumorile secretante de gonadotropi la femeile aflate la vârsta reproductivă se caracterizează în general prin niveluri de estrogeni mai curând mari decât mici și determină hiperstimulare ovariană sau sângerare disfuncțională.

TRATAMENT **Cauze hipo- și hipergonadotropice de amenoree**

Amenoreea este aproape întotdeauna asociată cu niveluri cronice scăzute de estrogeni, fie că este determinată de hipogonadismul hipogonadotropic sau de insuficiența ovariană. Dezvoltarea caracterelor sexuale secundare necesită titrarea graduală a substituției cu estradiol și eventual cu adăugare de progesteron. Simptomele hipoestrogenismului pot fi tratate prin terapia de substituție hormonală sau prin pilule contraceptive orale. Pacienții cu hipogonadism hipogonadotropic care își doresc să fie fertili au nevoie de tratament cu GnRH pulsatil sau FSH și LH exogen, pe când cei cu insuficiență ovariană pot lua în considerare donarea de ovocite, care are o rată mare de succes la această populație.

Sindromul ovarelor polichistice (SOPC)

Diagnosticul de SOPC se bazează pe combinația de dovezi clinice și biochimice ale hiperandrogenismului, ale amenoreei sau ale oligomenoreei și pe aspectul ecografic al ovarelor polichistice. Aproximativ 50% dintre pacienții cu SOPC sunt obezi, iar anomaliile de dinamică ale insulinei sunt frecvente, ca și sindromul metabolic. Simptomele apar în general repede după menarhă și sunt ușor progresive. Pacienții slabi cu SOPC au de obicei niveluri crescute de LH în prezența unor niveluri normale spre joase de FSH și estradiol. Raportul LH/FSH este mai puțin pronunțat la pacienții obezi la care rezistența la insulină este o trăsătură mai accentuată.

TRATAMENT **Sindromul ovarelor polichistice**

O mare problemă la pacientele cu SOPC este eșecul prezicerii unei ovulații regulate. Astfel, aceste paciente prezintă riscul de a dezvolta sângerări disfuncționale și hiperplazie endometrială asociate, pe de altă parte, cu expunere la estrogeni. Protecția endometrului poate fi obținută prin utilizarea contraceptivelor orale sau a progesteronului (medroxiprogesteron acetat, 5-10 mg sau prometrium, 200 mg zilnic, pentru 10-14 zile în fiecare lună). Contraceptivele orale sunt, de asemenea, utile pentru tratamentul simptomelor de hiperandrogenism, ca și spironolactona, care funcționează ca antagonist slab al receptorilor de androgeni. Managementul

sindromului metabolic asociat poate fi indicat la unii pacienți (Cap. 18). Pentru pacientele care își doresc să devină fertile, controlul greutății este un prim pas esențial. Clomifen citratul este foarte eficient ca primă linie de tratament, cu sau fără a adăuga metformin. Gonadotropinele exogene pot fi folosite de medicii cu experiență.

DUREREA PELVINĂ

Mecanismele care determină durere pelvină sunt similare celor care produc durere abdominală și includ inflamația peritoneului parietal, obstrucția viscerelor cavitare, afecțiunile vasculare și durerea cu punct de plecare la nivelul peretelui abdominal. Durerea pelvină poate reflecta o boală pelvină *per se*, dar la fel poate reflecta afecțiuni extrapelvine care iradiază durerea la nivelul pelvisului. În maxim 60% dintre cazuri, durerea pelvină poate fi atribuită afecțiunilor gastrointestinale (apendicită, colecistită, infecții, obstrucție intestinală, diverticulită și boala inflamatorie intestinală). De asemenea, afecțiunile musculoscheletice și ale tractului urinar sunt cauze frecvente de durere pelvină.

ABORDAREA PACIENTULUI **Durerea pelvină**

O anamneză completă care să conțină tipul, localizarea, iradierea și factorii care influențează creșterea sau scăderea severității poate fi utilă pentru identificarea cauzei de durere pelvină acută. Simptomele asociate specifice, precum sângerarea vaginală, activitatea sexuală, defecația, urinatul, mișcarea sau alimentația trebuie investigate obligatoriu. Un istoric atent al menstruației este esențial pentru a evalua posibilitatea unei sarcini. Determinarea tipului de durere, acut versus cronic, ciclic versus nonciclic, va direcționa investigațiile ulterioare (Tabelul 11-1). Totuși, aceste afecțiuni care determină dureri ciclice pot produce ocazional și dureri nonciclice, iar reciproca este și ea adevărată.

DUREREA PELVINĂ ACUTĂ

Boala inflamatorie pelvină se caracterizează prin dureri în abdomenul inferior bilaterale. În general, are debut recent și este exacerbată de contactul sexual sau mișcările de trepidație. Febra este prezentă la aproape jumătate dintre pacienți; sângerările uterine anormale apar la o treime din pacienți. Pot fi prezente scurgeri vaginale nou apărute, uretrită și frisoane, dar sunt semne mai puțin specifice. *Patologia anexelor* se poate prezenta cu simptomatologie acută și poate fi cauzată de o ruptură, sângerări sau torsiune a chisturilor, sau, mult mai rar, de neoplasme ale ovarului, ale trompelor uterine sau ale zonelor paraovariene. Febra poate însoți torsiunea de ovar. *Sarcina ectopică* se asociază cu durere abdominală joasă pe partea dreaptă sau stângă și cu sângerare vaginală, semnele clinice apărând în general la 6-8 săptămâni după ultimul ciclu menstrual normal. Semnele ortostatice și febra pot fi prezente. Factorii de risc includ prezența unei afecțiuni tubare cunoscute, a unei sarcini ectopice anterioare, istoric de infertilitate, expunerea la dietilstilbestrol (DES) a mamei în viața intrauterină sau un istoric de infecții pelvine. *Patologia uterină* include endometrioza și, mai rar, leiomiomul degenerescent (fibromul). Endometrioza este des asociată cu sângerarea vaginală și semne sistemice de infecție. Apare în contextul infecțiilor cu transmitere sexuală, al intervențiilor instrumentare uterine sau al infecției postpartum.

Un test de sarcină sensibil, o hemogramă completă, sumarul de urină, teste pentru infecțiile cu *Chlamydia* și gonococi și ecografia abdominală ajută la realizarea diagnosticului și la orientarea tratamentului ulterior..

TABELUL 11-1

CAUZE DE DURERE PELVINĂ

	ACUTĂ	CRONICĂ
Durere pelvină ciclică		Simptome premenstruale Mittelschmertz Dismenoree Endometrioză
Durere pelvină nonciclică	Pelvic inflammatory disease Ruptura sau hemoragia unui chist ovarian sau torsiunea de ovar Sarcina ectopică Endometrita Creșterea acută sau degenerarea unui miom uterin	Sindromul congestiei pelvine Aderențe și retroversia uterului Neoplasm pelvin Vulvodinia Istoric de abuz sexual

TRATAMENT **Durerea pelvină acută**

Tratamentul durerii pelvine acute depinde de etiologia suspectată, dar poate necesita intervenție chirurgicală sau ginecologică. Tratamentul conservator este o abordare importantă a chistului ovarian, atât timp cât nu este suspectată torsiunea, pentru a se evita intervenția chirurgicală pelvină inutilă și ulteriorul risc de infertilitate din cauza aderențelor. Majoritatea sarcinilor ectopice care nu s-au rupt sunt tratate în prezent cu metotrexat, care este eficient în 84-96% dintre cazuri. Totuși, tratamentul chirurgical poate fi necesar.

DUREREA PELVINĂ CRONICĂ

Unele femei prezintă un disconfort în momentul ovulației (*mittelschmertz*). Durerea poate fi chiar intensă, dar

în general nu durează mult. Se crede că mecanismul implică expansiunea rapidă a foliculului dominant, deși poate fi determinată și de iritația peritoneului de către fluidul folicular eliberat în momentul ovulației. Multe femei au simptome premenstruale precum sensibilitatea sânilor, pofte alimentare și meteorism sau disconfort abdominal. Aceste simptome sunt un bun reper pentru ovulație, deși absența lor este mai puțin utilă.

Dismenoreea

Dismenoreea se referă la disconfortul abdominal de tipul crampelor care începe odată cu debutul menstruației și scade treptat în următoarele 12-72 de ore. Poate fi asociată cu greață, diaree, fatigabilitate, acestea apărând odată cu stabilirea ciclurilor ovulatorii regulate. Prevalența lor scade după sarcină și în timpul utilizării contraceptivelor orale.

Dismenoreea primară rezultă din depozitele mari de precursori de prostaglandine, generate prin stimularea secvențială a uterului de către estrogen și progesteron. În timpul menstruației, acești precursori sunt convertiți în prostaglandine care determină contracții uterine intense, un flux sangvin scăzut și o sensibilitate nervoasă periferică crescută, rezultând durere.

Dismenoreea secundară este determinată de o patologie pelvină subiacentă. *Endometrioza* rezultă în urma prezenței de glande endometriale și stromale în afara uterului. Aceste depozite de endometru ectopic răspund la stimularea hormonală și determină endometrioză care precede în general menstruația cu câteva zile. De asemenea, endometrioza poate fi asociată cu contacte sexuale dureroase, defecație dureroasă și noduli sensibili în ligamentul uterosacral. Fibroza și aderențele pot produce deplasarea colului cervical. Nivelul de CA125 poate fi crescut, dar are o valoare predictivă negativă de mică importanță. Diagnosticul final necesită laparoscopie. Simptomatologia nu prezice de obicei nivelul extensiei endometriozei. Alte cauze secundare de endometrioză includ adenomioza, o boală cauzată de prezența de glande endometriale ectopice și stromă în miometru. Stenozele cervicale pot rezulta în urma traumatismelor, a infecției și a intervențiilor chirurgicale.

TRATAMENT **Dismenoree**

Aplicarea locală de căldură, utilizarea de vitamine B_1, B_6 și E plus magneziu, acupunctura, yoga și exercițiile fizice aduc un oarecare beneficiu în tratamentul dismenoreei. Totuși, medicamentele antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS) reprezintă tratamentul cel mai eficient și oferă > 80% șanse de răspuns susținut. Ibuprofenul, naproxenul, ketoprofenul, acidul mefanamic și nimesulide sunt toate superioare placebo. Tratamentul trebuie început cu o zi înainte de ziua preconizată pentru menstră și este continuat în general 2-3 zile. Contraceptivele orale reduc și ele simptomele dismenoreei. Eșecul răspunsului la AINS și la contraceptivele orale este sugestiv pentru o afecțiune pelvină precum endometrioza, iar laparoscopia diagnostică trebuie luată în considerare pentru a conduce terapia pe viitor.



CAPITOLUL 12

TRANZIȚIA CĂTRE MENOPAUZĂ ȘI TERAPIA HORMONALĂ DIN POSTMENOPAUZĂ

JoAnn E. Manson ■ Shari S. Bassuk

Menopauza reprezintă încetarea permanentă a menstruației din cauza pierderii funcției foliculului ovarian. Diagnosticul se pune retrospectiv după 12 luni de amenoree. Vârsta medie de instalare a menopauzei este de 51 de ani în rândul femeilor din Statele Unite. *Perimenopauza* se referă la perioada care precede menopauza, când fertilitatea scade, iar ciclurile menstruale devin din ce în ce mai neregulate până în primul an de încetare a menstrelor. Debutul perimenopauzei precede ultimele menstre cu 2 până la 8 ani, cu o durată medie de patru ani. Fumatul accelerează tranziția către menopauză cu 2 ani.

Deși tranzițiile din peri- și postmenopauză au multe simptome în comun, fiziologia și managementul clinic sunt diferite. Contraceptivele orale în doză mică au devenit sprijinul principal terapeutic în perimenopauză, în timp ce terapia hormonală din postmenopauză (HT) a devenit o metodă comună de ameliorare a simptomelor după încetarea menstruației.

PERIMENOPAUZA

FIZIOLOGIE

Masa ovariană și fertilitatea scad brusc după vârsta de 35 de ani și chiar și mai accentuat în perimenopauză; epuizarea de foliculi primari, un proces care începe dinainte de naștere, are loc constant până la menopauză (Cap. 10). În perimenopauză intervalele intermenstruale scad semnificativ (tipic cu câte 3 zile) din cauza fazei foliculare accelerate. Nivelurile hormonului de stimulare foliculară (FSH) cresc din cauza foliculogenezei alterate și a secreției reduse de inhibină. În contrast cu FSH-ul constant crescut și cu nivelurile scăzute de estradiol din menopauză, perimenopauza se caracterizează prin „neregularitate neregulată" („irregularly irregular") a nivelurilor hormonale. Predilecția pentru cicluri anovulatorii poate produce un mediu hiperestrogenic, hipoprogestogenic, care poate răspunde pentru creșterea incidenței hiperplaziei sau a carcinomului endometrial, a polipilor uterini și a leiomiomului observate la femeile în perioada de perimenopauză. Nivelurile serice medii ale hormonilor ovarieni și pituitari în timpul tranziției către menopauză sunt indicați în **Fig. 12-1**. Cu tranziția către menopauză, nivelurile estradiolului scad semnificativ, în timp ce nivelurile estronelor sunt relativ constante, reflectând aromatizarea periferică a androgenilor adrenali și ovarieni. Nivelurile FSH-ului cresc mai mult decât cele ale hormonului luteinizant (LH), probabil din cauza lipsei inhibinei, la fel ca și a feedbackului estrogenului.

TESTE DE DIAGNOSTIC

Din cauza variabilității intraindividuale extreme, nivelurile de FSH și de estradiol sunt indicatori diagnostici imperfecți ai perimenopauzei la femeile cu menstruație. Cu toate acestea, un FSH scăzut în faza foliculară precoce (zilele 2 până la 5) a ciclului menstrual este discordant cu diagnosticul de perimenopauză. Măsurătorile FSH pot ajuta și în evaluarea fertilității; niveluri < 20 mUI/mL, 20 până la < 30 mUI/mL și ≥ 30 mUI/mL măsurate în ziua a 3-a a ciclului indică o probabilitate bună, medie și, respectiv, slabă de a rămâne însărcinată.

SIMPTOME

Este greu de determinat dacă simptomele care apar la mijlocul vieții sunt cauzate de senescența ovariană sau de modificările legate de vârstă. Există dovezi concrete că tranziția către menopauză poate produce bufeuri, transpirații nocturne, sângerări neregulate și uscarea vaginului, și dovezi medii că poate determina tulburări ale somnului la unele femei. Există dovezi insuficiente sau neconcludente că îmbătrânirea ovarului este o cauză majoră de modificări ale comportamentului, depresie, tulburări de memorie și concentrare, simptome somatice, incontinență

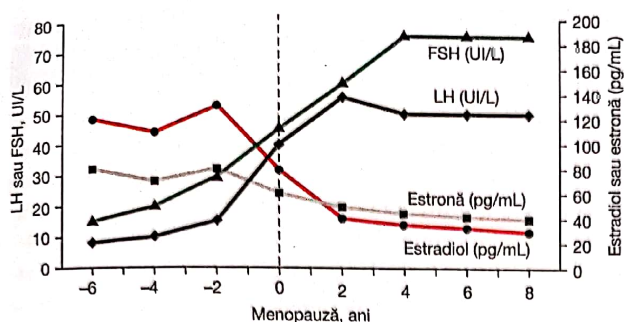


FIGURA 12-1

Nivelurile medii serice ale hormonilor ovarieni și pituitari în timpul tranziției către menopauză. FSH, hormonul de stimulare foliculară; LH, hormon luteinizant. (*După J. L. Shifren, I. Schiff: J Womens Health Gend Based Med 9 Suppl 1:S3, 2000, cu autorizație.*)

urinară sau disfuncție sexuală. Într-un studiu american, aproximativ 60% dintre femei au prezentat bufeuri în cei doi ani dinaintea ultimelor menstre. Intensitatea simptomelor, durata, frecvența și efectele lor asupra calității vieții sunt extrem de variabile.

TRATAMENT **Perimenopauză**

Pentru femeile cu menstre neregulate sau abundente sau cu simptome legate de secreția hormonală care afectează calitatea vieții, o doză mică de contraceptive orale combinate reprezintă un tratament adecvat. Dozele statice de estrogen și de progestin (de exemplu, 20 µg pentru etinil estradiol și 1 mg de noretindron acetat zilnic, 21 de zile pe lună) pot elimina simptomele vasomotorii și restabili ciclicitatea regulată. Contraceptivele orale au și alte beneficii, printre care protecție împotriva cancerelor ovariene și de endometru, și cresc densitatea osoasă, deși nu este clar dacă utilizarea lor în cursul perimenopauzei scade riscul de fractură mai târziu în viață. În plus, beneficiul contraceptiv este important, dat fiind că sarcinile nedorite la femeile în a cincea decadă de vârstă este în concurență cu cea în rândul adolescentelor. Contraindicațiile utilizării contraceptivelor orale includ: fumatul, boala hepatică, istoricul de tromboembolism sau de boală cardiovasculară, cancer mamar sau sângerări vaginale neexplicate. Formulele care conțin doar progestin (de exemplu, 0,35 mg noretindron zilnic) sau medroxiprogesteron (DepoProvera) injectabil (de exemplu, 150 mg i.m. la fiecare 3 luni) pot reprezenta o alternativă la tratamentul menoragiei din perimenopauză la femeile care fumează sau au factori de risc cardiovascular. Deși progestinele nu reglează ciclurile și nici nu reduc numărul zilelor de sângerare, scad volumul scurgerilor din menstruație.

Strategiile nehormonale de reducere a fluxului menstrual includ utilizarea de agenți antiinflamatori nesteroidieni precum acidul mefenamic (doză inițială de 500 mg la începutul menstrelor, apoi 250 mg în următoarele 2-3 zile) sau, când terapiile medicamentoase se dovedesc ineficiente, ablație endometrială. Trebuie menționat faptul că menoragia necesită o evaluare pentru a elimina afecțiunile uterine. Ecografia transvaginală îmbunătățită cu fluid salin este utilă pentru detectarea leiomioamelor și a polipilor, iar aspiratul endometrial poate identifica modificările de hiperplazie.

TRANZIȚIA CĂTRE MENOPAUZĂ În cazul femeilor active sexual care folosesc contraceptive hormonale în scopul ameliorării simptomelor din perimenopauză se ridică problema când și dacă să se treacă la HT care să fie individualizată. Dozele de estrogen și de progestogen (fie progestine sintetice, fie forme naturale de progesteron) în HT sunt mai mici decât cele din contraceptivele orale și nu s-a demonstrat că reduc riscul de sarcină. Deși o absență de un an a menstrelor spontane indică cu certitudine încetarea ovulației, nu este posibil de evaluat tiparul natural al menstrelor în timp ce o femeie ia contraceptive orale. Femeile care vor să treacă la o metodă de barieră de contracepție trebuie încurajate în acest demers; dacă menstrele survin spontan, atunci se poate relua contracepția orală. Vârsta medie de menstră finală în rândul rudelor poate servi ca un indicator asupra momentului în care ar trebui inițiat acest proces, care poate fi repetat în fiecare an până la apariția menopauzei.

TERAPIA HORMONALĂ ÎN MENOPAUZĂ ȘI ÎN POSTMENOPAUZĂ

Una dintre cele mai complexe decizii în ceea ce privește sănătatea femeii este dacă să folosească HT în postmenopauză. Odată prescris cu scopul ameliorării simptomelor vasomotorii, HT a fost promovat drept o strategie de prevenire a diverselor afecțiuni care se accelerează după menopauză, printre care osteoporoza și boala cardiovasculară. În anul 2000 aproximativ 40% dintre femeile la postmenopauză din intervalul 50-74 de ani din Statele Unite folosiseră HT. Folosirea pe scară largă a avut loc, până recent, în ciuda sărăciei de date concluzive asupra consecințelor pentru sănătate a acestei terapii. Deși multe femei se bazează pe medicii lor pentru un răspuns hotărât la întrebarea dacă să folosească hormoni în postmenopauză, punerea în balanță a beneficiilor și a riscurilor pentru fiecare pacient în parte constituie o provocare.

Deși studiile observaționale sugerează faptul că HT previne bolile cardiovasculare și alte boli cronice, beneficiul aparent poate rezulta cel puțin parțial din diferențele dintre femeile care optează să ia hormonii în postmenopauză și cele care nu iau. Cele care aleg HT sunt, de obicei, mai sănătoase, au un acces mai bun la serviciile medicale, sunt mai

compliante la tratamentele prescrise și urmează un stil de viață mai sănătos. Studiile randomizate, care elimină acești factori ce produc confuzii, nu au confirmat în mod consecvent beneficiile găsite în studiile observaționale. Într-adevăr, cel mai mare studiu HT de până acum, Women's Health Initiative (WHI), la care au participat peste 27 000 de femei la postmenopauză, cu vârste cuprinse între 50 și 79 de ani (cu o medie la 63 de ani), pentru o perioadă medie de 5-7 ani, a fost oprit devreme din cauza unei rate nefavorabile risc-beneficiu în brațul estrogen-progestin și un exces de risc de accident vascular cerebral care nu a fost echilibrat de reducerea riscului de boală coronariană în brațul doar pentru estrogen.

Rezumatul următor aduce un ghid de luare a deciziilor bazat pe sinteza dovezilor valabile în momentul de față. Prevenția bolii cardiovasculare este eliminată din ecuație datorită lipsei de dovezi pentru aceste beneficii în studiile clinice randomizate recente.

BENEFICIILE ȘI RISCURILE TERAPIEI HORMONALE ÎN POSTMENOPAUZĂ

(Tabel 12-1)

Beneficii clare

Simptome de menopauză

Dovezile convingătoare, printre care și datele din studiile clinice randomizate, indică faptul că terapia cu estrogen este foarte eficientă în controlarea simptomelor vasomotorii și genitourinare. Abordările alternative, printre care și folosirea de antidepresive (ca venlafaxină, 75-150 mg/zi), gabapentin (300-900 mg/zi), clonidină (0,1-0,2 mg/zi) sau vitamina E (400-800 UI/zi) sau consumul de produse pe bază de soia sau alți fitoestrogeni, pot ameliora simptomele vasomotorii, deși sunt mai puțin eficiente decât HT. Pentru simptomele genitourinare, eficacitatea estrogenului vaginal este similară estrogenului oral sau transdermic.

Osteoporoză

(Vezi și Cap. 28)

Densitatea osoasă

Prin reducerea ratelor de turnover osos și de resorbție, estrogenul încetinește pierderea de os legată de vârstă, care apare la femeile la postmenopauză. Mai mult de 50 de studii randomizate au demonstrat că terapia estrogenică în postmenopauză, cu sau fără progestogen, crește rapid densitatea minerală osoasă a coloanei cu până la 4-6% și a șoldului cu 2-3% și menține aceste majorări pe toată durata tratamentului.

Fracturi

Datele adunate din studii observaționale au indicat un risc cu 50-80% mai mic pentru fracturi vertebrale și cu 25-30% pentru șold, articulația pumnului și alte fracturi periferice în rândul pacienților care iau estrogen; adaosul de progestogen nu pare să modifice acest beneficiu. În cadrul WHI, 5-7 ani de terapie fie combinată estrogen-progestin fie doar estrogen a asociat o reducere cu 30-40% a fracturii de șold și cu 20-30% mai puține fracturi totale în rândul populației care nu avea osteoporoză. Bifosfonații (ca alendronatul, 10 mg/zi sau 70 mg o dată pe săptămână; risedronatul, 5 mg/zi sau 35 mg o dată pe săptămână; sau ibandronatul 2.5 mg/zi sau 150 mg o dată pe lună sau 3 mg i.v. la fiecare 3 luni) și raloxifenul (60 mg/zi), un modulator selectiv al receptorului de estrogen (SERM), au fost demonstrate în studii randomizate că pot să crească densitatea masei osoase și să scadă riscul de fractură. O opțiune nouă de tratament pentru osteoporoză este hormonul paratiroidian (teriparatide, 20 µg/zi s.c.). Acesti agenți, spre deosebire de estrogen, nu par a avea efecte adverse pe endometru sau pe sân. Creșterea activității fizice și aportul adecvat de calciu (1 000-1 200 mg/zi din dietă sau din suplimente în două sau trei doze divizate) și de vitamină D (600-1 000 UI/zi) pot reduce riscul de fractură osteoporotică. (Nivelurile sangvine de 25-hidroxivitamină D de ≥ 75 nmol/L sunt optime pentru menținerea densității osoase și prevenirea fracturilor.) Scorul Fracture Risk Assessement (FRAX), un algoritm care combină scorul densității osoase a fiecărui individ cu vârsta și cu alți factori de risc, cu scopul prezicerii riscului de fractură de șold sau a altei fracturi osteoporotice majore în următorii 10 ani, poate fi folosit în ghidurile de decizie asupra tratamentului farmacologic (vezi *http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm*).

Riscuri clare

Cancerul de endometru (doar cu estrogen)

O analiză combinată a 30 de studii observaționale a descoperit o triplare a riscului de cancer endometrial în rândul celor care folosesc, fără nicio opoziție, estrogen pe o perioadă scurtă de timp (1-5 ani) și o creștere de aproape 10 ori a riscului în rândul celor care iau estrogen cel puțin de 10 ani. Aceste dovezi sunt susținute de rezultatele studiului randomizat Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), în care 24% dintre femeile care au primit estrogen făra nicio opoziție timp de 3 ani au prezentat hiperplazie endometrială atipică, o leziune premalignă, comparativ cu doar 1% dintre femeile care au primit placebo. Utilizarea unui progestogen, care se opune efectelor estrogenului asupra endometrului, scade aceste riscuri.

Tromboembolismul venos

O metaanaliză pe 12 studii – 8 caz-control, 1 cohortă și 3 studii randomizate – a decoperit că actualul consum de estrogen a fost asociat cu o dublare a riscului de tromboembolism la femeile în postmenopauză. Riscurile relative ale evenimentelor tromboembolice erau și mai mari (2,7-5,1) în cele trei studii incluse în metaanaliză. Rezultatele WHI au indicat o dublare a riscului de tromboembolism venos și pulmonar asociat cu estrogen-progestin și o creștere cu o treime a riscului în cazul terapiei doar cu estrogen. Estrogenul transdermic, administrat singur sau cu o serie de progestogeni (progesteron micronizat sau derivați pregnani), pare să fie o alternativă mai sigură, respectând riscul trombotic.

TABELUL 12-1

BENEFICIILE ȘI RISCURILE TERAPIEI HORMONALE ÎN POSTMENOPAUZĂ (HT) ÎN CADRUL PREVENȚIEI PRIMARE[a]

		BENEFICII SAU RISCURI		
		RELATIVE		ABSOLUTE
REZULTAT	EFECT	STUDII OBSERVAȚIONALE	WHI[b], MAI PUȚIN CE E CUNOSCUT	WHI[b], MAI PUȚIN CE E CUNOSCUT
Beneficii clare				
Simptome de menopauză	Îmbunătățire clară	↓ riscului cu 70-80%	↓ riscului cu 65-90%[c]	
Osteoporoză	Creștere clară a densității osoase și scăderea riscului de fractură	↓ riscului de fractură cu 20-50%	E+P: ↓ riscului de fractură de șold cu 33% E: ↓ riscului de fractură de șold cu 39%	E+P: cu 50 de fracturi de șold mai puține (110 vs. 160) per 100 000 femei-ani E: cu 60 de fracturi de șold mai puține (110 vs. 170) per 100 000 femei-ani
Riscuri clare				
Cancer endometrial	Creștere clară a riscului doar cu estrogen; nu apare creșterea riscului în cazul estrogen-progestin	E+P: nu crește riscul E: ↑ riscului cu > 300% (1-5 ani); ↑ riscului cu > 600% (≥ 1-5 ani)	E+P: nicio creștere a riscului E: nu este aplicabil	E+P: nu există diferențe în ce privește riscul E: 46 de cazuri mai mult per 100 000 de femei-ani cu estrogen fără opoziție (studii obervaționale)[d]
Tromboembolism venos	Creștere clară a riscului	↑ riscului cu 110%	E+P: ↑ riscului cu 106% E: ↑ riscului cu 32%	E+P: 180 de cazuri în exces (350 vs. 170) per 100 000 de femei-ani E: 80 de cazuri în exces (300 vs. 220) per 100 000 de femei-ani
Cancer mamar	Creșterea riscului cu folosirea pe termen lung (≥ 5 ani) a terapiei cu estrogen-progestin	E+P: ↑ riscului cu 63% (≥ 5 ani) E: ↑ riscului cu 20% (≥ 5 ani)	E+P: ↑ riscului cu 24% E: nu crește riscul	10-30 de cazuri în exces per 10 000 de femei care folosesc HT timp de 5 ani; 30-90 de cazuri în exces per 10 000 de femei după 10 ani de utilizare; 50-200 de cazuri în exces per 10 000 de femei după 15 ani de utilizare (estimări obținute din date observaționale și descoperiri WHI E+P)
Afecțiuni biliare	Creștere clară a riscului	↑ riscului cu 110%	E+P: ↑ riscului cu 67% E: riscului cu 93%	E+P: 180 de cazuri în exces (460 vs.280) per 100 000 de femei-ani E: 310 cazuri în exces (650 vs. 340) per 100 000 de femei-ani
Riscuri și beneficii probabile sau nesigure				
Boală coronariană	Creștere probabilă a riscului în rândul femeilor în vârstă și a celor mult trecute de menopauză; posibilă scădere a riscului sau niciun efect la tinere sau la femeile care au intrat recent în menopauză	E + P: ↓ riscului cu 36% E: ↓ riscului cu 45%	E+P: ↑ riscului cu 24% E: fără modificări ale riscului	E+P: 60 de cazuri în exces (390 vs. 330) per 100 000 de femei-ani E: fără modificări ale riscului

(continuare)

TABELUL 12-1

BENEFICIILE ȘI RISCURILE TERAPIEI HORMONALE ÎN POSTMENOPAUZĂ (HT) ÎN CADRUL PREVENȚIEI PRIMARE[a] (CONTINUARE)

		BENEFICII SAU RISCURI		
		RELATIVE		ABSOLUTE
REZULTAT	EFECT	STUDII OBSERVAȚIONALE	WHI[b], MAI PUȚIN CE E CUNOSCUT	WHI[b], MAI PUȚIN CE E CUNOSCUT
Accident vascular cerebral	Probabilă creștere a riscului	↑ a riscului cu 12%	E+P : ↑ a riscului cu 31%	E+P: 70 de cazuri în plus (310 vs. 240) la 100 000 de femei-ani
			E: ↑ a riscului cu 39%	E: 120 de cazuri în plus (440 vs. 320) la 100 000 de femei-ani
Cancer ovarian	Probabilă creștere a riscului cu utilizarea pe termen lung (≥ 5 ani)	E+P: niciun efect (< 4 ani de folosire)	E+P : ↑ a riscului cu 58%[e]	E+P: 10 cazuri în plus (40 vs. 30) la 100 000 de femei-ani[e]
		E: ↑ a riscului cu 80% (≥ 10 ani)	E: nu este disponibil momentan	
Cancer colorectal	Probabilă scădere a riscului la utilizarea de estrogen-progestin	↓ a riscului cu 34%	E+P: ↓ a riscului cu 37%	E+P : cu 70 mai puține cazuri (90 vs. 160) la 100 000 de femei-ani
			E: nicio schimbare a riscului	E : nicio diferență a riscului
Diabet zaharat	Probabilă scădere a riscului	↓ a riscului cu 20%	E+P: ↓ a riscului cu 21%	E+P : cu 150 mai puține cazuri (610 vs. 760) la 100 000 de femei-ani
			E: ↓ a riscului cu 12%[e]	E : cu 140 mai puține cazuri (1160 vs. 1300) la 100 000 de femei-ani[e]
Disfuncție cognitivă	Scădere nedemonstrată a riscului (date inconsecvente din studii randomizate și observaționale)	↓ a riscului cu 34%	↑ cu 76% a riscului de demență la vârsta ≥ 65 de ani	Între 120-230 de cazuri de demență în plus la 100 000 de femei-ani

[a] E- estrogen singur; E+P - estrogen-progestin. Majoritatea studiilor au evaluat estrogenul cabalin conjugat singur sau în combinație cu acetat de medroxiprogesteron.
[b] WHI, Woman's Health Initiative, ramura estrogen+progestin a WHI a evaluat administrarea pe 5,6 ani a estrogenului cabalin conjugat (0,625 mg/dL) plus acetat de medroxiprogesteron (2,5 mg/dL) versus placebo. Ramura de estrogen singur a WHI a evaluat administrarea timp de 7,1 ani a estrogenului cabalin conjugat (0,625 mg/dL) versus placebo.
[c] Datele sunt obținute din studii randomizate. WHI nu a fost gândit să evalueze efectele terapiei hormonale asupra simptomelor menopauzei.
[d] J. E. Manson, K. A. Martin : N Engl J Med 345:34, 2001.
[e] Nesemnificativ din punct de vedere statistic.

Cancerul mamar (cu estrogen-progestin)

În unele studii observaționale s-a demonstrat creșterea riscului de cancer mamar la pacientele care iau estrogeni acum sau au luat recent; acest risc este direct proporțional cu durata utilizării. Într-o metaanaliză a 51 de cazuri controlate și studii de cohortă, utilizarea pe termen scurt (< 5 ani) a terapiei hormonale postmenopauză nu a crescut incidența cancerului de sân, în timp ce utilizarea pe termen lung (> 5 ani) a fost asociată cu o creștere de 35% a riscului. Spre deosebire de descoperirile făcute asupra cancerului endometrial, tratamentul combinat estrogen-progesteron se pare că mărește riscul de cancer de sân mai mult decât estrogenul singur. Datele obținute din studii randomizate indică de asemenea faptul că această combinație crește riscul de cancer mamar. În WHI, femeile care au primit combinații hormonale pentru un interval mediu de 5,6 ani au fost cu 24% mai susceptibile de a dezvolta cancer mamar decât cele care au primit placebo, dar un tratament mediu de 7,1 ani doar cu estrogen nu a crescut riscul. Astfel, WHI a arătat o tendință către reducerea riscului de cancer mamar folosind doar estrogen, deși este neclar dacă aceste descoperiri se pretează și la formule de estrogen altele decât estrogenul cabalin conjugat sau tratamentele cu o durată mai mare de 7 ani. În studiul Heart and Estrogen/

progestin Replacement (HERS), o terapie combinată administrată 4 ani a fost asociată cu creșterea riscului de cancer mamar cu 27%. Deși această ultimă descoperire nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, totalitatea dovezilor implică terapia combinată estrogen-progestin în carcinogeneza mamară.

Bolile veziculei biliare

Studii observaționale vaste au arătat o creștere de 2-3 ori a riscului de a dezvolta litiază biliară sau de a se supune unei colecistectomii în rândul femeilor aflate în postmenopauză care urmau tratament oral cu estrogen. În WHI, femeile cărora le-a fost administrat tratament oral cu estrogen-progestin sau estrogen au avut un risc de 67% și, respectiv, 93% de a fi supuse unei colecistectomii în comparație cu femeile cărora li s-a administrat placebo. Riscuri crescute au fost, de asemenea, observate și în HERS.

Terapia hormonală transcutanată ar putea fi o alternativă mai sigură, dar este nevoie de cercetări suplimentare.

Riscuri și beneficii probabile sau incerte

Boală coronariană/accident vascular cerebral

Până nu de mult, terapia hormonală a fost recomandată cu entuziasm ca fiind un posibil agent cardioprotector. În ultimele 3 decade, multiple studii observaționale au sugerat, în total, faptul că folosirea estrogenului reduce cu 35-50% incidența bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. Plauzibilitatea biologică a unei asemenea asocieri este susținută de date obținute din studii randomizate care au demonstrat că estrogenul exogen scade valoarea LDL-colesterolului și o crește pe cea a HDL-colesterolului cu până la 10-15%. Administrarea de estrogen influențează favorabil și nivelurile de lipoproteine, oxidarea LDL, funcția vasculară endotelială, fibrinogenul și inhibitorul 1 al activatorului plasminogenului. Totuși, terapia cu estrogen are efecte nefavorabile asupra altor biomarkeri ai riscului cardiovascular: crește nivelul de trigliceride, promovează coagularea via factorul VII, fragmentele 1 și 2 ale protrombinei și creșteri ale nivelului de fibrinopeptid A și crește nivelul markerului de inflamație al proteinei C reactive.

Studiile randomizate ale terapiei cu estrogen sau ale terapiei combinate estrogen-progestin la femei cu boală cardiovasculară preexistentă nu au confirmat beneficiile raportate de studiile observaționale. În HERS, un studiu de prevenție secundară proiectat să testeze eficacitatea și siguranța terapiei estrogen-progestin asupra evenimentelor clinice cardiovasculare, incidența la 4 ani a mortalității prin boală coronariană și a infactului miocardic nefatal a fost similară la grupul tratat activ, comparat cu grupul placebo, și a fost remarcată în primul an de studiu o creștere de 50% a riscului de evenimente coronariene în rândul participanților care primeau tratament activ. Deși este posibil ca progestinul să diminueze beneficiile estrogenului, studiul ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) a indicat faptul că progresia determinată angiografic a aterosclerozei coronariene a fost neafectată de tratamentul cu estrogen cu sau fără opoziție. Și mai mult, în *Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study*, un studiu al estradiolului transdermic cu sau fără noretindronă, *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST), un studiu asupra 17β-estradiolului; și în *EStrogen in the Prevention of ReInfarction Trial* (ESPRIT), un studiu asupra valerat estradiolului oral, nu s-a demonstrat niciun beneficiu cardiovascular în cazul tratamentelor studiate. Astfel, în studiile clinice terapia hormonală nu s-a dovedit eficientă în prevenția secundară a bolilor cardiovasculare la femeile aflate în postmenopauză.

Studiile de prevenție primară sugerează, de asemenea, o creștere rapidă a riscului cardiovascular și o absență a cardioprotecției folosind terapia hormonală în postmenopauză. Rezultatele obținute în WHI sugerează un efect cardiovascular vătămător al terapiei hormonale. Femeile care au primit tratament cu estrogen-progestin 5,6 ani au fost cu 24% mai susceptibile de a dezvolta o boală coronariană și cu 31% mai susceptibile de a suferi un accident vascular cerebral decât cele care primeau placebo. În ramura ce folosea numai estrogen a WHI s-a observat o creștere similară pentru accident vascular cerebral și niciun efect asupra bolii coronariene.

Cu toate acestea, o privire mai atentă asupra datelor disponibile sugerează faptul că momentul inițierii terapiei hormonale ar putea influența critic asocierea dintre o asemenea terapie și boala coronariană. Estrogenul ar putea încetini procesul aterosclerotic incipient, dar are reacții adverse asupra leziunilor aterosclerotice înaintate. S-a introdus ipoteza conform căreia efectele protrombotice și proinflamatorii ale estrogenului se manifestă predominant la femeile cu leziuni subclinice la care se inițiază tratamentul hormonal cu mult după tranziția postmenopauză, în timp ce femeile cu distrucție arterială mai puțin severă la care se inițiază terapia hormonală precoce în timpul menopauzei ar putea avea beneficii cardiovasculare, pentru că nu au dezvoltat încă leziuni mai avansate. Datele obținute la primate nonumane susțin această teorie. Estrogenul conjugat nu a avut niciun efect asupra extinderii plăcii aterosclerotice coronariene la maimuțele Cynomolgus cărora li s-a administrat doar estrogen sau estrogen combinat cu progestin cu debut la 2 ani (aproximativ 6 ani la oameni) după ovarectomie și cu mult după stabilirea aterosclerozei. Cu toate acestea, administrarea de hormoni exogeni imediat după ovarectomie, în stadiile incipiente de ateroclerozá, a redus extinderea plăcii cu 70%.

Un număr de studii clinice și observaționale întăresc credibilitatea acestor ipoteze. De exemplu, între femeile participante la WHI cu un profil al colesterolului mai bun, estrogenul cu sau fără progestin a dus la o scădere a riscului de boală coronariană cu 40%. Dintre femeile participante cu un profil de colesterol mai puțin bun, terapia a dus la un risc cu 73% mai mare (p pentru interacțiune = 0,02). Mai mult, deși nu s-a descoperit nicio legătură între terapia numai cu estrogen și boala coronariană în studiul WHI de cohortă, o asemenea terapie a fost asociată cu reducerea riscului de boală coronariană cu 37% pentru participantele cu vârste curpinse între 50-59 de ani. Prin contrast, pentru categoria de vârstă 60-69 de ani s-a observat o reducere

a riscului de numai 8%, iar la categoria 70-79 de ani s-a semnalat o creștere a riscului cu 11%. Din cauza numărului relativ scăzut de cazuri de infarct miocardic sau moarte prin boală coronariană (definiția principală a bolii coronariene în WHI), mai ales la femeile mai tinere, aceste diferențe intra- și inter-grupă de vârstă au fost considerate nesemnificative din punct de vedere statistic. Totuși, atunci când definiția bolii coronariere a fost modificată pentru a include și operații de bypass coronarian sau intervențiile coronariene percutanate, terapia numai cu estrogen a fost asociată cu o descreștere semnificativă a riscului de boală coronariană de 45% la femeile mai tinere. Mai mult, estrogenul a fost asociat cu niveluri mai scăzute ale plăcilor calcificate coronariene.

Deși vârsta nu a avut aceeași semnificație la femeile participante în WHI, dar cu terapie combinată estrogen-progestin, riscul de boală coronariană a crescut stabil cu vârsta odată cu menopauza. Terapia estrogen-progestin s-a asociat cu o scădere a riscului de 11% la femeile aflate cu cel mult 10 ani după menopauză, dar s-a asociat și cu o creștere cu 22% a riscului la femeile aflate în perioada 10-19 ani de la menopauză și cu o creștere de 71% a riscului la femeile aflate la mai mult de 20 de ani după menopauză (numai cea din urmă a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic). În marele studiu observațional Nurses' Health Study, femeile care au ales să înceapă terapia hormonală în cel mult 4 ani de la menopauză au avut un risc mai mic de a dezvolta boală coronariană în comparație cu cele care nu au urmat tratament, în timp ce la femeile care au inițiat terapia la 10 ani sau mai mult de la menopauză s-a observat un beneficiu coronarian infim. Din cauza faptului că studiile observaționale au cuprins o mare proporție de femei care au inițiat terapia hormonală la 3-4 ani de la menopauză, iar studiile clinice au cuprins o mare proporție de femei care au inițiat terapia la 12 sau mai mulți ani de la menopauză, aceste concluzii au reconciliat unele discrepanțe dintre cele două tipuri de studii.

Influența momentului de inițiere al terapiei hormonale asupra riscului de atac vascular cerebral nu este bine cunoscută. În WHI și în Nurses' Health Study, terapia hormonală s-a asociat cu un exces al riscului de accident vascular cerebral la toate grupele de vârstă. Este necesară cercetarea complementară în funcție de vârstă, timp scurs de la menopauză și alte caracteristici clinice, precum și în funcție de biomarkerii care prezic creșterea sau scăderea riscului cardiovascular în asociere cu terapia hormonală. Nu este încă pe deplin cunoscut dacă dozele diferite, alte formule sau căi de administrare a terapiei hormonale ar produce efecte cardiovasculare diferite.

Cancerul colorectal

Studiile observaționale au sugerat faptul că terapia hormonală reduce riscul de cancer de colon și rect, deși magnitudinea estimată a beneficiului relativ variază de la 8 la 34% în funcție de diverse metaanalize. În WHI, singurul studiu care a examinat această problemă, tratamentul combinat estrogen-progestin a fost asociat cu o reducere importantă de 44% a riscului de cancer colorectal pe parcursul unei perioade de 5,6 ani, deși nu s-a identificat niciun beneficiu pe o perioadă de 7 ani a terapiei doar cu estrogen.

Declinul cognitiv și demența

O metaanaliză a zece studii caz-control și a două studii de cohortă a sugerat faptul că terapia hormonală postmenopauză se asociază cu o scădere de 34% a riscului de demență. Studii randomizate ulterioare, inclusiv WHI, însă, au eșuat în a demonstra vreun beneficiu al terapiei cu estrogen sau al terapiei combinate estrogen-progestin asupra progresiei ușoare spre moderate a bolii Alzheimer și/sau au indicat un potențial efect advers al terapiei hormonale asupra incidenței demenței, cel puțin la femeile de 65 de ani sau mai în vârstă. Pentru a determina dacă momentul inițierii terapiei hormonale influențează rezultatul cognitiv este nevoie de studii suplimentare.

Cancerul ovarian și alte patologii

Având baza unor studii randomizate și observaționale limitate, s-a emis ipoteza conform căreia terapia hormonală crește riscul de cancer ovarian și reduce riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2. Rezultatele obținute în WHI vin în sprijinul acestor ipoteze. În WHI s-a mai observat faptul că terapia combinată estrogen-progestin se asociază cu o mortalitate crescută prin cancer pulmonar.

Schimbările stării de sănătate după întreruperea terapiei hormonale

În studiul WHI de cohortă, riscul crescut de a dezvolta boală coronariană, accident vascular cerebral și tromboembolism venos asociat cu utilizarea activă a terapiei combinate estrogen-progestin a dispărut în decursul a 2,4 ani după întreruperea terapiei, la fel și beneficiile, inclusiv ameliorarea bufeurilor și protecția împotriva fracturilor osteoporotice și a cancerului colorectal. A persistat, însă, un risc ușor crescut de cancer de sân, cancer pulmonar și deces. Rezultatele postintervenționale stratificate în funcție de vârstă sau timp scurs de la debutul menopauzei nu sunt încă disponibile.

ABORDAREA PACIENTULUI Terapia hormonală postmenopauză

Utilizarea rațională a terapiei hormonale după menopauză necesită echilibrarea beneficiilor și a riscurilor potențiale. Fig. 12-2 furnizează o anumită abordare în luarea unei decizii. Clinicianul ar trebui să determine în primul rând dacă pacienta are sau nu simptome severe ale menopauzei, singura indicație de inițiere a terapiei hormonale sistemice (simptomele urogenitale în absența simptomelor vasomotorii pot fi tratate cu estrogen vaginal). Apoi, riscurile și beneficiile unei asemenea terapii ar trebui revizuite împreună cu pacienta, accentuând măsurile absolute în detrimentul celor relative ale efectului, și semnalând incertitudinile cunoștințelor clinice acolo unde ele sunt relevante. Din cauza faptului că rata bolilor cronice crește odată cu vârsta, riscurile absolute tind să fie mai mari la femeile mai în vârstă, chiar și atunci când riscurile relative rămân neschimbate. Ar trebui notate potențialele efecte adverse, inclusiv



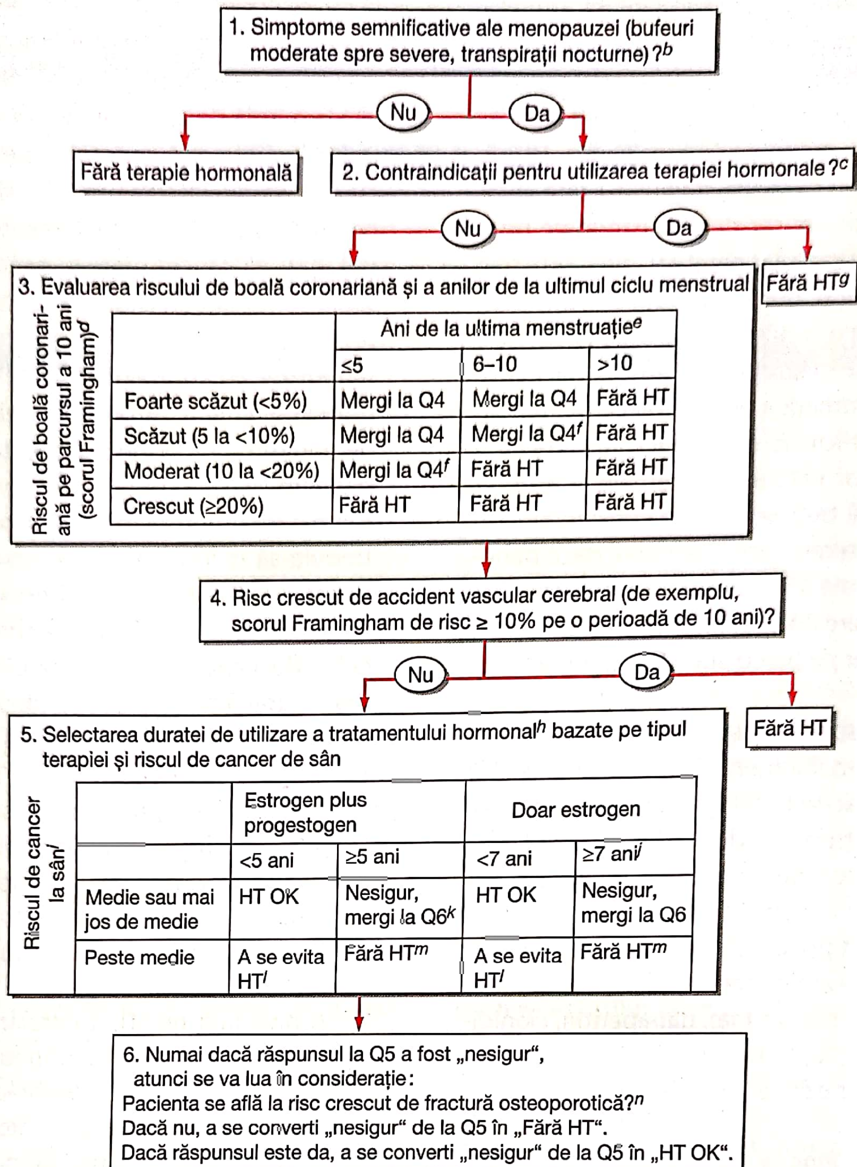


FIGURA 12-2

Diagramă pentru identificarea candidatelor pentru terapie hormonală postmenopauză.

[a] A se reevalua fiecare pas cel puțin o dată la 6-12 luni (presupunând că pacienta continuă HT).

[b] Femeile care suferă de uscăciune vaginală fără simptome vasomotorii moderate sau severe ar putea fi candidate pentru estrogen vaginal.

[c] Contraindicațiile tradiționale: metroragii neexplicate, boală hepatică activă, istoric de trombembolism venos din cauza sarcinii, folosirii contraceptivelor orale sau din motive necunoscute; boli de coagulare a sângelui, istoric de cancer endometrial sau de sân, istoric de boală coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor sau diabet zaharat. Pentru alte contraindicații, inclusiv hipertrigliceridemia (> 400 mg/dL), boală în evoluție a colecistului și istoric de trombembolism venos din cauza imobilizării, a intervențiilor chirurgicale sau a fracturilor osoase; HT orală ar trebui evitată, dar HT transdermală poate fi considerată o opțiune (vezi mai jos).

[d] Riscul de boală coronariană la 10 ani conform Framingham Coronary Heart Disease Risk Score (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: JAMA 285:2486,2001) modificat de J. E. Manson, cu S. S. Bassuk: *Hot flashes, Hormones & Your Health*. New York, McGraw-Hill, 2007.

[e] Femeile aflate la mai mult de 10 ani de la menopauză nu sunt candidate pentru începerea terapiei.

[f] A se evita HT oral. HT transdermic ar putea fi o opțiune, deoarece are un efect mai puțin advers asupra factorilor coagulării, a nivelului trigliceridelor și a factorilor inflamației decât terapia hormonală orală.

[g] A se lua în considerare inhibitorii recaptării serotoninei sau serotonin-norepinefrinei, gabapentin, clonidină, soia sau alternative.

[h] HT trebuie continuată doar dacă persistă simptomele severe ale menopauzei. Punctele limită de durată sunt bazate pe rezultatele ramurilor estrogen-progestin și doar estrogen ale studiului WHI, care au durat 5,6 și, respectiv, 7,1 ani. Pentru perioade mai lungi ale HT, balanța dintre beneficii și riscuri nu este cunoscută.

[i] Risc de cancer mamar peste medie: una sau mai multe rude care au suferit de cancer de sân, susceptibilitatea genelor BRCA1 și BRCA2, sau un istoric personal de biopsie mamară care a arătat atipie.

[j] Femeile care suferă de menopauză precoce chirurgicală pot lua HT până la vârsta medie a menopauzei (51 de ani în Statele Unite), iar apoi se va utiliza diagrama pentru o decizie ulterioară.

[k] Dacă progestogenul este administrat zilnic, se va evita creșterea duratei. Dacă progestogenul se administrează ciclic sau cu frecvență redusă, a se evita creșterea duratei mai mult de 1-2 ani.

[l] Dacă simptomele menopauzei sunt severe, combinația estrogen + progestin poate fi administrată maxim 2-3 ani, iar estrogenul singur, maxim 4-5 ani.

[m] Dacă pacienta se află la risc crescut de fracturi osteoporotice (vezi Q6), se iau în considerare bifosfonații, raloxifenul sau alternative.

[n] Risc crescut de fracturi osteoporotice: osteopenie documentată, istoric personal sau familial de fracturi nontraumatice, fumat sau greutate < 57 kg.

Sursă: Adaptat după J. E. Manson și S. S. Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*. New York, McGraw-Hill, 2007.

metroragii cauzate de terapia combinată estrogen-progestogen recomandată femeilor cu uterul intact. Dorința pacientei în privința terapiei ar trebui aflată și luată în considerație. Contraindicațiile terapiei hormonale trebuie reevaluate de rutină și includ: metroragii neexplicate, boală hepatică activă, trombembolism venos, istoric de cancer endometrial (cu excepția stadiului 1 fără invazie în profunzime) sau de cancer de sân, istoric de boală coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor sau diabet zaharat. Contraindicațiile relative cuprind: hipertrigliceridemia (> 400 mg/dL) și boli active de colecist; în astfel de cazuri, estrogenul transdermic poate fi o opțiune. Profilaxia primară a bolii cardiace nu trebuie să fie văzută ca un beneficiu așteptat al HT, iar o creștere a incidenței accidentelor vasculare cerebrale și a riscului de boală coronariană trebuie luate în considerare. Cu toate acestea, astfel de terapii pot fi potrivite dacă beneficiile noncoronariene ale tratamentului depășesc clar riscurile. O femeie care are un eveniment acut coronarian sau un accident vascular pe parcursul HT trebuie să întrerupă terapia imediat.

Utilizarea pe termen scurt (< 5 ani) a HT este utilă pentru ameliorarea simptomelor menopauzei la femeile fără contraindicații pentru această terapie. Cu toate acestea, un astfel de tratament trebuie evitat în cazul celor cu un risc bazal crescut pentru viitoare evenimente cardiovasculare. Femeile care au contraindicații sau nu doresc să urmeze acest tratament pot avea beneficii prin utilizarea anumitor medicamente antidepresive (de exemplu, venlafaxina, fluoxetina sau paroxetina), gabapentin, clonidină, soia sau cimicifuga, iar pentru simptomele genitourinare – creme sau dispozitive cu eliberare de estrogen intravaginal.

Utilizarea pe termen lung (≥ 5 ani) a HT, în special estrogen-progestogen, este mai problematică din cauza unui risc mai mare de cancer de sân care trebuie luat în discuție. Candidatele pentru această terapie includ un procent mic dintre femeile la postmenopauză și cele care prezintă simptome severe vasomotorii persistente pe lângă un risc crescut de osteoporoză (de exemplu, cele cu osteopenie, istoric personal sau familial de fractură netraumatică sau o greutate sub 57 kg), care, de asemenea, nu au istoric personal sau familial de cancer de sân la o rudă de gradul întâi sau alte contraindicații și care au o preferință puternică pentru terapie. Pacientele cu risc cardiovascular mare, cele care au risc de cancer mamar (de exemplu, femeile care au o rudă de gradul întâi cu cancer mamar, gene susceptibile ca BRCA1 sau BRCA2, sau un istoric personal de atipie celulară detectată prin biopsia sânului) și cele cu un risc mic de osteoporoză au contraindicații pentru HT. Chiar și în rândul candidatelor rezonabile trebuie aplicate strategiile de minimizare a dozei și a duratei de folosire. De exemplu, femeile care folosesc HT pentru a-și ameliora simptomele vasomotorii intense în postmenopauza precoce trebuie să ia în considerare întreruperea terapiei înainte de 5 ani, revenind la ea doar dacă simptomele persistă. Din cauza rolului progestogenelor în creșterea riscului de cancer mamar, tratamentul cu progestogen mai degrabă ciclic decât continuu trebuie evaluat în ceea ce privește expunerea, dacă se prelungește. Pentru prevenția osteoporozei trebuie luate în considerare terapii alternative ca bifosfonații sau SERM. Cercetările pe preparatele care conțin androgeni sunt limitate, mai ales în ceea ce privește siguranța pe termen lung. Cercetări suplimentare asupra efectelor acestor agenți în bolile cardiovasculare, toleranța la glucoză și cancerul de sân vor fi de un interes deosebit.

În plus față de HT, controlarea simptomelor și prevenția bolii cronice pot fi obținute printr-un stil de viață sănătos, care include renunțarea la fumat, activitatea fizică suficientă și o dietă sănătoasă. O paletă din ce în ce mai mare de opțiuni farmacologice (de exemplu, bifosfonați, SERM și alți agenți pentru osteoporoză, medicamente anticolesterolemiante sau antihipertensive) trebuie să reducă încrederea larg răspândită în utilizarea terapiei hormonale. Cu toate acestea, utilizarea HT pe termen scurt poate aduce beneficii la unele femei.



CAPITOLUL 13

HIRSUTISMUL ȘI VIRILIZAREA

David A. Ehrmann

Hirsutismul, care se definește drept o creștere excesivă de păr androgen-dependentă după un pattern masculin, afectează aproximativ 10% dintre femei. De cele mai multe ori este idiopatic sau consecința excesului de androgeni asociată cu sindromul ovarelor polichistice (SOPC). Mai puțin frecvent, poate rezulta dintr-o supraproducție androgenică suprarenaliană, așa cum se întâmplă în cazul hiperplaziei suprarenaliene congenitale nonclasice (CAH) (**Tabel 13-1**). Rareori, este un factor predictiv al unei afecțiuni serioase subiacente. Manifestările cutanate frecvent asociate cu hirsutismul includ acneea și calviția după un pattern masculin (alopecie androgenă). *Virilizarea* se referă la o afecțiune în care nivelul androgenului este suficient de mare încât să determine semne și simptome adiționale, precum îngroșarea vocii, atrofia mamară, creșterea masei musculare, clitoromegalia și libidoul crescut; virilizarea reprezintă un semn de rău augur, care sugerează posibilitatea unui neoplasm ovarian sau suprarenalian.

CREȘTEREA ȘI DIFERENȚIEREA FOLICULULUI PILOS

Părul poate fi clasificat ca fiind *vellus* (fin, moale și nepigmentat) și *terminal* (lung, gros și pigmentat). Numărul foliculilor piloși nu se modifică pe parcursul vieții, dar dimensiunea foliculului și tipul de păr se pot schimba ca răspuns la o serie de factori, în special androgenii, care sunt necesari pentru dezvoltarea părului terminal și a glandelor sebacee și mediază unitățile pilosebacee (PSU) fie într-un folicul pilos terminal, fie într-o glandă sebacee. În primul caz androgenii transformă părul vellus într-un păr terminal; în al doilea caz proliferează componenta sebacee, iar părul rămâne vellus.

Există trei faze în ciclul creșterii părului: (1) *anagenă* (faza de creștere), (2) *catagenă* (faza de involuție) și (3) *telogenă* (faza de repaus). În funcție de locul de pe corp, reglarea hormonală poate juca un rol important în ciclul de creștere a părului. De exemplu, sprâncenele, genele și părul vellus sunt intens androgene, în timp ce zonele axilară și pubiană sunt sensibile la niveluri crescute de androgeni. Creșterea părului pe față, torace anterior, abdomen superior și spate necesită niveluri mari de androgeni și este, astfel, mai caracteristică patternului masculin. Androgenii în exces la femei determină creșterea părului la nivelul majorității locurilor sensibile la androgeni, cu excepția regiunii scalpului, unde pierderea părului apare deoarece androgenii determină scurtarea fazei anagene.

Deși excesul de androgen stă la baza hirsutismului, există doar o slabă corelație între nivelurile de androgeni și cantitatea de păr crescut. Acest lucru se datorează faptului că o creștere a părului din folicul depinde și de factorii locali de creștere și există variabilitate în sensibilitatea organului țintă (PSU). Factorii genetici și originea etnică influențează, și ei, creșterea părului. În general, indivizii cu părul închis la culoare prezintă mai frecvent hirsutism decât cei blonzi sau șateni. Asiaticii și nativii americani au părul rar în regiunile sensibile la nivelurile crescute de androgeni, în timp ce mediteraneenii sunt mai predispuși la hirsutism.

EVALUAREA CLINICĂ

Elementele de anamneză relevante în evaluarea hirsutismului includ vârsta de debut și rata de progresie a creșterii părului, precum și semnele și simptomele asociate (de exemplu, acnee). În funcție de caz, creșterea în exces a părului este prima dată descoperită în cursul celei de-a doua și a treia decade de vârstă. Creșterea este adesea lentă, dar progresivă. Dezvoltarea bruscă și progresia rapidă a hirsutismului sugerează posibilitatea unui neoplasm secretant de androgeni, caz în care poate apărea și virilizarea.

Trebuie stabilite vârsta de apariție (menarha) și patternul ciclului menstrual; ciclurile neregulate începând cu menarha sunt cel mai probabil rezultatul unei cauze ovariene, decât a unui exces de androgeni adrenali. Simptomele asociate ca galactoreea trebuie evaluate rapid pentru hiperprolactinemie (Cap. 2) și posibil hipotiroidism (Cap. 4).

TABELUL 13-1

CAUZE DE HIRSUTISM

Hiperandrogenism gonadal
- Hiperandrogenism ovarian
- Sindromul ovarului polichistic/hiperandrogenism ovarian funcțional
- Blocaje steroidogenice ovariene
- Sindroame de rezistență extremă la insulină
- Neoplasme ovariene

Hiperandrogenism andrenal
- Adrenarha prematură
- Hiperandrogenism suprarenalian funcțional
- Hiperplazie suprarenaliană congenitală (clasică și non-clasică)
- Acțiune anormală/metabolism anormal al cortizolului
- Neoplasme suprarenaliene

Alte boli endocrine
- Sindrom Cushing
- Hiperprolactinemie
- Acromegalie

Supraproducție suprarenaliană periferică
- Obezitate
- Idiopatică

Hiperandrogenism legat de sarcină
- Hiperreactio luteinalis
- Tecom de sarcină

Medicamente
- Androgeni
- Contraceptive orale cu conținut de progestine androgenice
- Minoxidil
- Fenitoin
- Diazoxid
- Ciclosporina

Hermafroditism adevărat

Hipertensiunea arterială, vergeturile, echimozele care apar cu ușurință, creșterea ponderală centripetă și slăbiciunea sugerează hipercortizolismul (sindrom Cushing; Cap. 5). Rareori, pacienții cu exces de hormon de creștere (de exemplu, acromegalie) au și hirsutism. Utilizarea unor medicamente ca fenitoinul, minoxidilul și ciclosporina pot asocia creștere de păr în exces independentă de androgen (de exemplu, hipertricoză). Un istoric familial de infertilitate și/sau hirsutism poate sugera boli ca CAH nonclasic (Cap. 5).

Examenul clinic trebuie să includă măsurarea înălțimii și a greutății și calcularea indicelui de masă corporală (IMC). Un IMC > 25 kg/m^2este un indice de greutate în exces față de înălțime, iar valori > 30 kg/m^2 asociază adesea hirsutism, probabil ca rezultat al unei conversii crescute de precursori androgenici la testosteron. Trebuie notată și tensiunea arterială, întrucât afecțiunile suprarenaliene pot determina și hipertensiune. Semnele cutanate care asociază exces de androgeni și rezistență la insulină includ acanthosis nigricans și acrocordoanele.

Un examen clinic obiectiv al distribuției și al cantității părului este esențial pentru evaluarea oricărei femei cu hirsutism. Evaluarea permite distincția dintre hirsutism și hipertricoză și reprezintă un punct bazal de referință de măsurare a răspunsului la tratament. O metodă de măsurare a gradului de creștere a părului simplă și folosită frecvent este scala modificată a lui Ferriman și Gallwey (**Fig. 13-1**), în care fiecare dintre cele nouă locuri sensibile la acțiunea androgenilor este evaluat de la 0 la 4. Aproximativ 95% dintre femeile albe au un scor sub 8 pe această scală; astfel, este normal ca majoritatea femeilor să aibă un grad de creștere a părului în zonele sensibile la acțiunea androgenilor. Scorurile de peste 8 sugerează exces de creștere a părului mediată de androgeni, o descoperire care trebuie evaluată suplimentar prin metode de evaluare hormonală (vezi mai jos). În grupurile etnice/rase care sunt mai puțin predispuse să dezvolte hirsutism (de exemplu, femeile asiatice), trebuie căutate dovezi suplimentare ale excesului de androgeni, printre care și acnee pustulară și subțierea părului de pe scalp.

EVALUAREA HORMONALĂ

Androgenii sunt secretați de ovare și de glandele suprarenale ca răspuns la hormonii lor tropi: hormonul luteinizant (LH) și hormonul adrenocorticotrop (ACTH). Steroizii principali circulanți implicați în etiologia hirsutismului sunt: testosteronul, androstendionul, dehidroepiandrosteronul (DHEA) și forma sa sulfatată (DHEAS). Ovarele și glandele suprarenale contribuie în mod egal la producția de testosteron. Aproximativ jumătate din testosteronul total provine direct din secreție glandulară, iar restul este derivat din conversia periferică a androstendionului și a DHEA (Cap. 8).

Deși este cel mai important androgen circulant, testosteronul este, de fapt, penultimul androgen în medierea hirsutismului; este convertit la dehidrotestosteronul (DHT) mai potent de către enzima 5α-reductaza, care se află în PSU. DHT are o afinitate mai mare și disociază mai greu de receptorul de androgen. Producția locală de DHT îi permite să acționeze ca un mediator primar al acțiunii androgenice la nivelul unității pilosebacee. Există două izoenzime ale 5α-reductazei: tipul 2 din prostată și din foliculul pilos, și tipul 1 aflat preponderent în glandele sebacee.

O abordare a testării hiperandrogenemiei este redată în **Fig. 13-2**. În plus față de măsurarea nivelurilor sangvine de testosteron și DHEAS, este important de măsurat nivelul de testosteron liber (sau nelegat). Fracțiunea de testosteron care nu este legată de proteina sa transportatoare, globulina de legătură a hormonului sexual (SHBG) este disponibilă biologic pentru conversie la DHT și pentru legarea de receptorii de androgen. Hiperinsulinemia și/sau excesul de androgeni scad producția hepatică de SHBG, rezultând niveluri ale testosteronului total în limite normale, în timp ce hormonul nelegat este crescut mult mai mult. Deși există un declin în producția ovariană de testosteron după menopauză, producția ovariană de estrogeni scade și mai mult, iar concentrația SHBG este redusă. Consecutiv, există o creștere a proporției relative de testosteron nelegat, ceea ce poate exacerba hirsutismul după menopauză.

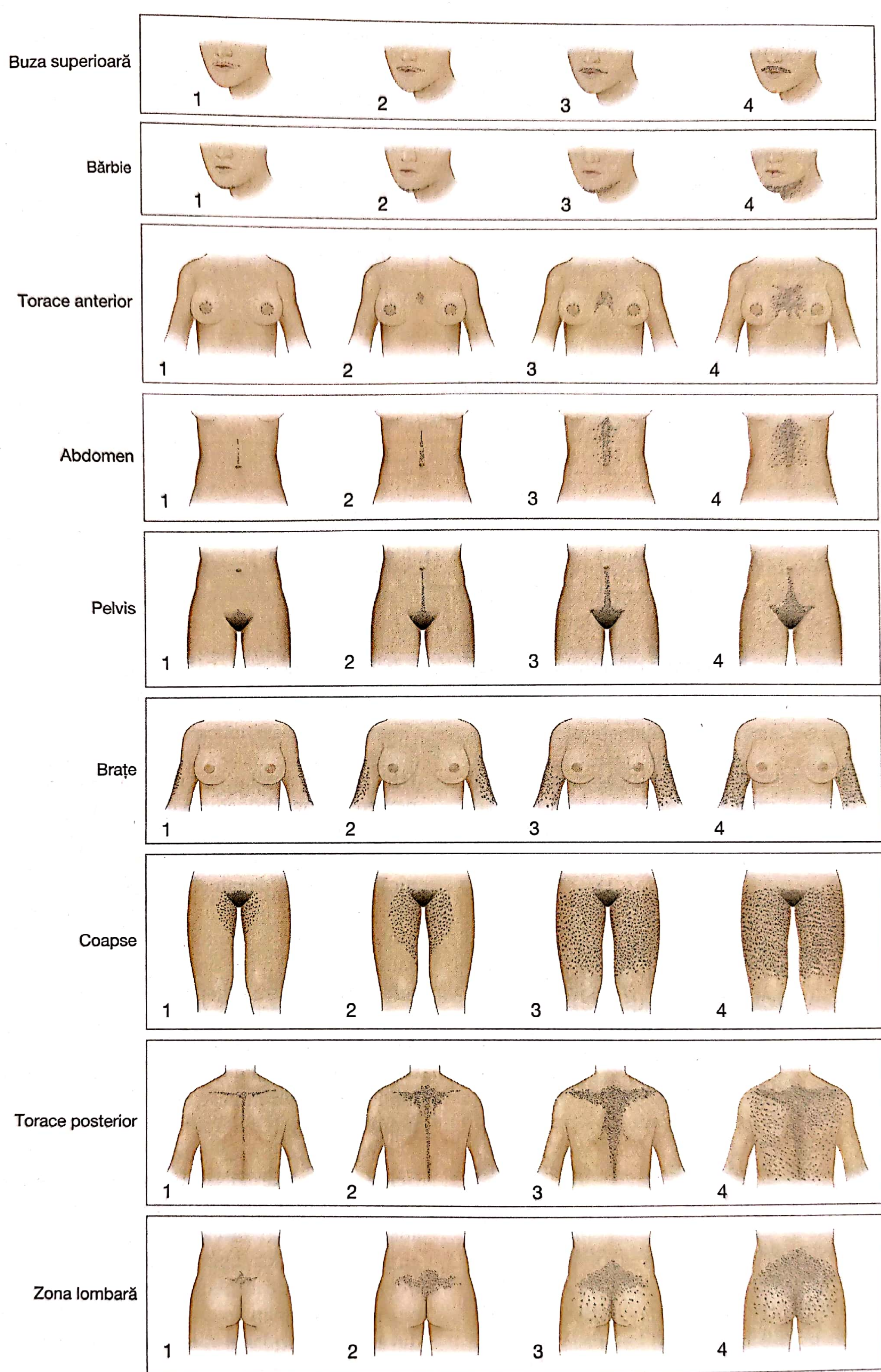


FIGURA 13-1

Scala pentru hirsutism a lui Ferriman și Gallwey. Cele nouă zone ale corpului care sunt sensibile la androgen sunt gradate de la 0 (fără păr terminal) la 4 (virilă clar) pentru a obține scorul total. Un scor normal de hirsutism este < 8.

(Modificat după D. A. Ehrmann și colab.: Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome, în L. J. DeGroot și J. L. Jameson [ed.], Endocrinology, a 5-a ed. Philadelphia, Saunders, 2006.)

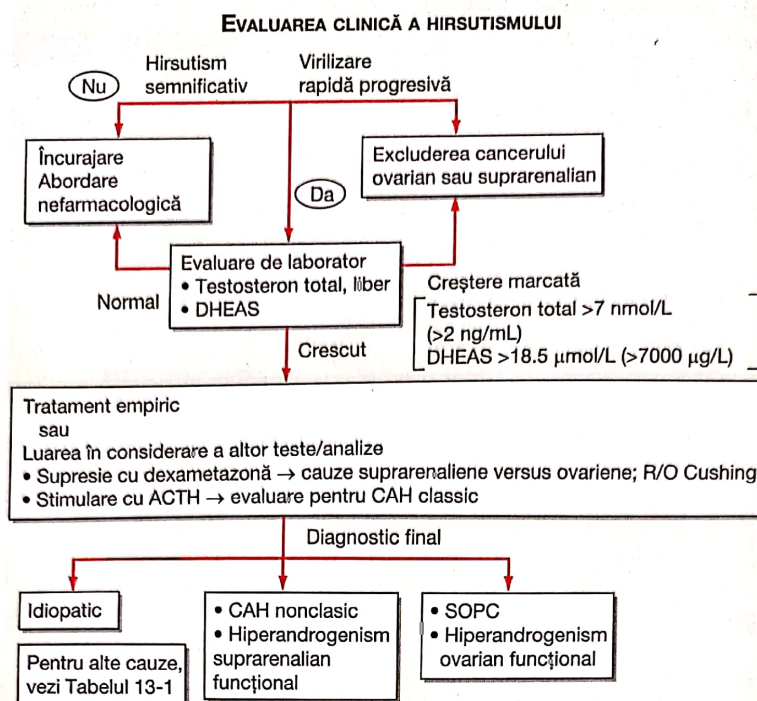


FIGURA 13-2
Algoritm pentru evaluare și diagnostic diferențial al hirsutismului. ACTH, hormon adrenocorticotrop; CAH, hiperplazie adrenală congenitală; DHEAS, forma sulfatată a dehidroepiandrosteronului; SOPC, sindromul ovarelor polichistice.

Un nivel bazal al testosteronului plasmatic total > 12 nmol/L (> 3,5 ng/mL) indică, de obicei, o tumoră virilizantă, în timp ce un nivel > 7 nmol/L (>2 ng/mL) este sugestiv. Un nivel DHEAS bazal > 18,5 μmol/L (> 7 000 μg/L) sugerează o tumoră suprarenaliană. Deși DHEAS a fost propus ca „marker“ al excesului androgenic predominant adrenal, nu este neobișnuit să găsim creșteri ușoare ale DHEAS la femeile cu SOPC. Tomografia computerizată (CT) sau rezonanța magnetică nucleară (RMN) se folosesc pentru localizarea masei adrenale, iar ultrasunetele de obicei sunt suficiente pentru identificarea tumorii suprarenaliene dacă evaluarea clinică și nivelurile hormonale sugerează aceste posibilități.

SOPC reprezintă cea mai frecventă cauză de exces de androgeni ovarieni (Cap. 10). O creștere a ratei trecerii de la LH la hormonul de stimulare foliculară este caracteristică pacientelor cu SOPC. Cu toate acestea, din cauza naturii pulsatile a secreției gonadotropinei, această descoperire poate fi absentă la jumătate dintre femeile cu SOPC. Ecografia transvaginală demonstrează mărirea ovarelor și creșterea stromei la femeile cu SOPC. Cu toate acestea, ovarele chistice pot fi descoperite și la femei fără caracteristici clinice și de laborator pentru SOPC. Deși de obicei este limitată la cercetare, testarea agonistului hormonului eliberator al gonadotropinei poate fi folosită pentru un diagnostic specific al hiperandrogenismului ovarian. Un nivel de vârf al 17-hidroxiprogesteronului ≥ 7,8 nmol/L (≥ 2,6 μg/L) după administrarea a 100 μg nafarelin (sau 10 μg/kg leuprolid) subcutanat este diagnostic pentru hiperandrogenismul ovarian.

Deoarece androgenii adrenali sunt suprimați rapid de dozele mici de glucocorticoizi, testul de supresie androgenică realizat cu dexametazonă poate distinge în linii mari supraproducția ovariană de una androgenică adrenală. O probă de sânge se obține înainte și după administrarea dexametazonei (0,5 mg oral la fiecare 6 ore timp de 4 zile). O sursă adrenală este sugerată de supresia testosteronului liber spre intervalul normal; supresia incompletă sugerează exces de androgen ovarian. Se poate face și testul de supresie peste noapte cu 1 mg de dexametazonă cu măsurarea cortizolului seric la 8 dimineața, util în suspiciunea clinică de sindrom Cushing (Cap. 5).

CAH neclasic este cauzat de cele mai multe ori de deficitul de 21-hidroxilază, dar și de defectele autozomal recesive ale altor enzime steroidogenice necesare sintezei adrenale de corticosteroid (Cap. 5). Din cauza defectului enzimatic, glanda suprarenală nu poate secreta glucocorticoizi eficient (în special cortizol), rezultând o diminuare a inhibiției prin feedback negativ a ACTH-ului, ceea ce duce la o hiperplazie adrenală compensatorie și la acumulare de precursori steroidieni care sunt convertiți la androgeni. Deficitul de 21-hidroxilază poate fi exclus prin determinarea nivelului matinal al 17-hidroxiprogesteronului < 6 nmol/L (< 2 μg/L) (din faza foliculară). Alternativ, deficitul de 21-hidroxilază poate fi diagnosticat prin măsurarea 17-hidroxiprogesteronului la o oră după administrarea de 250 μg de ACTH sintetic (cosyntropin) intravenos.

TRATAMENT Hirsutismul

Tratamentul hirsutismului se poate face farmacologic sau prin modalitățile mecanice de înlăturare a părului. Tratamentele nonfarmacologice trebuie luate în considerare la toți pacienții fie ca unic tratament, fie ca un adjuvant al terapiei medicamentoase.

Tratamentele nonfarmacologice includ: (1) albirea, (2) depilarea (îndepărtarea părului de pe suprafața pielii) prin ras și tratamente chimice și (3) epilarea (îndepărtarea părului cu tot cu rădăcină) prin pensare, epilare cu ceară, epilare prin electroliză și terapie laser. În ciuda credințelor care sugerează contrariul, rasul firului de păr nu îi sporește nici viteza de creștere, nici densitatea. Depilarea chimică poate fi folositoare în hirsutismul ușor care afectează doar zone restrânse de piele, deși poate da iritație a pielii. Tratamentul cu ceară îndepărtează părul temporar, dar este inconfortabil. Electroliza este eficientă și îndepărtează părul pentru o perioadă mai lungă de timp, mai ales dacă este făcută de un specialist cu experiență. Fototerapia laser pare a fi eficientă pentru îndepărtarea părului. Întârzie creșterea părului și înlătură părul permanent la majoritatea pacienților. Efectele și complicațiile pe termen lung ale terapiei cu laser sunt în curs de evaluare.

Terapia farmacologică este direcționată către întreruperea uneia sau a mai multor etape în calea sintezei de androgeni și în acțiunea lor: (1) supresia producției adrenale și/sau ovariene de androgeni; (2) sporirea trecerii de la proteine care leagă androgen la cele plasmatice, în special SHBG; (3) handicapul conversiei periferice a precursorilor androgenului la androgen activ și (4) inhibarea acțiunii androgenului la nivelul țesutului țintă. Atenuarea creșterii părului nu este evidentă până la 4-6 luni după inițierea tratamentului medicamentos și în majoritatea cazurilor duce doar la o reducere modestă a creșterii părului.

Terapia combinată estrogen-progestin sub forma unui contraceptiv oral reprezintă, de obicei, prima linie de tratament endocrin pentru hirsutism și acnee după tratamentele cosmetice și dermatologice. Componenta estrogenică din majoritatea contraceptivelor orale care se folosesc acum este fie etinil estradiolul, fie mestranolul. Supresia LH-ului determină reducerea producției de androgeni ovarieni. Reducerea nivelurilor de androgeni duce la o creșterea SHBG legată de doză, scăzând astfel fracțiunea de testosteron plasmatic nelegat. S-a demonstrat că terapia combinată reduce DHEAS, probabil prin reducerea nivelurilor de ACTH. Estrogenii au și un efect direct, dependent de doza de supresie a funcției celulei sebacee.

Opțiunea unui contraceptiv oral trebuie sprijinită în funcție de componenta progestațională, deoarece progestinele variază în efectul de supresie al nivelurilor SHBG și în potențialul androgenic. Etinodiol diacetatul are un potențial androgenic relativ scăzut, în timp ce progestinele ca norgestrelul și levonor-gestrelul sunt deosebit de androgenice, fapt evaluat după atenuarea creșterii SHBG induse estrogenic. Norgestimatul face parte din noua generație de progestine care sunt efectiv nonandrogenice. Drospirenona, un analog al spironolactonei care are atât efect antimineralocorticoid, cât și antiandrogenic, a fost aprobat pentru utilizare ca agent progestațional în combinație cu etinil estradiolul.

Contraceptivele orale sunt contraindicate la femeile cu istoric de boală tromboembolică și la femeile cu risc de cancer mamar sau de cancer estrogen-dependent (Cap. 12). Există și o contraindicație relativă a folosirii contraceptivelor orale la femeile fumătoare și la cele cu hipertensiune arterială sau istoric de cefalee migrenoasă. În majoritatea studiilor, doar terapia estrogen-progestin ameliorează acneea cu până la 50-70%. Efectul pe creșterea firului de păr poate să nu fie evident timp de 6 luni, iar efectul maxim poate necesita 9-12 luni în funcție de lungimea ciclului de creștere a părului. Ameliorarea hirsutismului este de obicei în jur de 20%, dar poate apărea și o oprire a progresiei suplimentare a creșterii părului.

Androgenii suprarenalieni sunt mai sensibili decât cortizolul la efectele de supresie ale glucocorticoizilor. Astfel, glucocorticoizii reprezintă pilonul principal al tratamentului pacienților cu CAH. Deși s-a demonstrat că glucocorticoizii pot să restabilească funcția ovulatorie la unele femei cu SOPC, acest efect este foarte variabil. Din cauza efectelor secundare ale excesului de glucocorticoizi, trebuie folosite doze mici. Dexametazona (0.2-0.5 mg) sau prednisonul (5-10 mg) trebuie administrate la culcare pentru a obține supresie maximă prin inhibarea valului nocturn de ACTH.

Ciproteron acetatul este prototipul de antiandrogen. Acționează în principal prin inhibiție competitivă cu legarea testosteronului și a DHT de receptorul de androgen. În plus, poate crește clearance-ul metabolic al testosteronului prin inducerea enzimelor hepatice. Deși nu este disponibil în Statele Unite, ciproteron acetatul se folosește frecvent în Canada, Mexic și Europa. Ciproteronul (50-100 mg) se administrează în zilele 1-15, iar etinil estradiolul (50 μg) se administrează în zilele 5-26 ale ciclului menstrual. Efecte secundare pot fi: sângerări uterine neregulate, greață, dureri de cap, oboseală, creștere ponderală și scăderea libidoului.

Spironolactona, care se folosește de obicei ca antagonist mineralocorticoid, este și un antiandrogen slab. Este aproape la fel de eficient ca ciproteron acetatul când se folosește în doze suficient de mari (100-200 mg zilnic). Pacienții trebuie monitorizați intermitent pentru hiperkaliemie sau hipotensiune, deși aceste efecte secundare apar rar. Trebuie evitată sarcina din cauza riscului de

feminizare a unui făt de sex masculin. Spironolactona poate duce şi la neregularitatea ciclului menstrual. Se foloseşte adesea în combinaţie cu un contraceptiv oral care suprimă producţia ovariană de androgeni şi ajută la prevenirea sarcinii.

Flutamida este un antiandrogen nonsteroidian potent care este eficient în tratamentul hirsutismului, dar a cărui utilizare a fost limitată de grija în ceea ce priveşte inducerea disfuncţiei hepatocelulare. Finasterida este un inhibitor competitiv al 5α-reductazei tip 2. Au fost demonstrate efectele benefice în tratamentul hirsutismului, dar preponderenţa 5α-reductazei tip 1 din PSU pare să fie responsabilă de eficacitatea sa limitată. Finasterida poate să ducă şi la deteriorarea diferenţierii sexuale la un făt masculin şi nu trebuie folosită la femeile care ar putea rămâne însărcinate.

Eflornitina cremă (Vaniqa) a fost aprobată ca tratament nou pentru părul facial nedorit la femei, dar nu au fost stabilite încă efectele pe termen lung. Poate da iritare a pielii în cazul condiţiilor exagerate de folosire. Nu în ultimul rând, alegerea diverşilor agenţi trebuie adaptată nevoilor unice ale pacientului care primeşte tratament. Cum a fost explicat şi mai sus, tratamentul pentru hirsutism trebuie folosit în asociere cu tratamentul nonfarmacologic. Este utilă şi revederea modului de distribuţie a părului la femeile din populaţia sănătoasă pentru a risipi speranţele nerealiste.



CAPITOLUL 14

NEOPLASME GINECOLOGICE



Michael V. Seiden

CANCERUL OVARIAN

INCIDENȚĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE

Cancerul ovarian este cea mai letală neoplazie de origine ginecologică din Statele Unite și din alte țări care au programe de screening organizate și eficiente pentru cancerul cervical. În anul 2010, au fost diagnosticate în SUA 21 880 de cazuri noi de cancer ovarian, cu 13 850 de decese. Ovarul este un organ dinamic și complex care, între 11 și 50 de ani, este responsabil de maturația foliculară asociată cu maturația ovulului, ovulație și producție ciclică de hormon steroidian sexual. Aceste funcții complexe legate biologic sunt coordonate printr-o varietate de celule ale ovarului, fiecare având potențial neoplazic. De departe cea mai frecventă și letală formă de neoplazie ovariană se dezvoltă din epiteliul ovarian care se găsește atât la suprafața ovarului, cât și în locuri mai profunde, precum chisturile de incluziune corticale, despre care se crede că sunt formate din epiteliu captat din procesul de vindecare, asociat cu ruptură foliculară anterioară în timpul ovulației. Epiteliul ovarian sănătos este epiteliu simplu, dar odată cu transformarea neoplazică suferă modificări metaplazice, numindu-se *epiteliu müllerian*. Epiteliul müllerian are o varietate de subtipuri, fiecare având un fenotip specific pentru tumoră, iar în unele cazuri diferite tipuri de manifestări clinice. Tumorile epiteliale sunt cele mai frecvente neoplazii ovariene; pot fi benigne (50%), maligne (33%) sau maligne de graniță (16%). Vârsta influențează riscul de neoplazie; tumorile la femeile tinere sunt cel mai probabil benigne. Cele mai comune dintre neoplaziile ovariene epiteliale sunt tumorile seroase (50%); tumorile mucinoase (25%), endometrioidele (15%), cu celule clare (5%) și celule tranziționale sau tumora Brenner (1%) reprezintă proporții mai mici de tumori ovariene epiteliale. În contrast, tumorile stromale apar din celulele producătoare de hormon steroidian și în același fel au fenotipuri diferite și manifestări clinice dependente în mare măsură de tipul și de cantitatea producției de hormon. Tumorile care provin din celule germinale sunt cele mai asemănătoare biologic și comportamental cu tumorile testiculare (Cap. 9).

Metastazele ovariene provin din tumori primare mamare, colonice, gastrice sau pancreatice. Masele ovariene bilaterale care provin din cancerele gastrointestinale metastazante care secretă mucină se numesc *tumori Krukenberg*.

CANCERUL OVARIAN DE ORIGINE EPITELIALĂ

Epidemiologie

Riscul de a dezvolta cancer ovarian pe parcursul vieții este de aproximativ 1 la 72 (1,6%), majoritatea fiind tumori epiteliale. Tumorile epiteliale de ovar au un vârf de incidență la femeile în decada a șaptea, deși vârsta de prezentare poate varia de la o extremă la alta a vieții de adult, fiind cazuri raportate de femei în decada a treia sau a zecea. Factorii de risc cunoscuți care cresc șansa unui neoplasm ovarian includ factori epidemiologici, de mediu și genetici, precum nuliparele, folosirea de agenți cu talc aplicați pe perineu, obezitate și terapia de substituție hormonală. Factorii protectori includ folosirea de contraceptive orale, multiparitatea și alăptarea. Se crede că acești factori protectori lucrează prin supresia ovulației și probabil prin reducerea inflamației ovariene și a daunelor asociate reparării cortexului ovarian asociat cu ovulația și probabil supresia gonadotropinelor. Alți factori protectori, precum legarea tubilor falopieni, sunt considerați ca protectori ai epiteliului ovarian (sau, posibil, fimbriile distale ale trompei uterine) de carcinogenele care migrează din vagin spre trompe și spre epiteliul ovarian de suprafață (vezi „Cancerul de trompă uterină“).

Factori de risc genetici

Există o varietate de sindroame genetice care cresc substanțial riscul unei femei de a dezvolta cancer ovarian. Aproximativ 10% dintre femeile cu cancer ovarian au o

mutație somatică în una dintre cele două gene de reparare a ADN-ului : *BRCA1* (cromozomul 17q12-21) sau *BRCA2* (cromozomul 13q12-13). Femeile care moștenesc o singură copie de alelă mutantă au o incidență crescută a cancerelor ovariene și de sân. Majoritatea acestor femei au un istoric familial de multiple cazuri de cancer de sân și/sau de ovar, deși moștenirea prin membri masculini ai familiei poate camufla acest genotip pe parcursul câtorva generații. Cel mai comun neoplasm al acestor femei este carcinomul mamar, deși femeile care au mutații pe linia *BRCA1* prezintă un risc mai mare de dezvoltare a neoplasmelor ovariene în decadele a cincea și a șasea de viață, cu un risc de 30-50% de dezvoltare a cancerului ovarian. Femeile care au mutația *BRCA2* prezintă o penetranță mai mică a cancerului ovarian cu o probabilitate de 20-40% de a dezvolta acest neoplasm, cu debutul tipic în decadele a șasea sau a șaptea de viață. Femeile cu mutații *BRCA2* au și un risc mai mare de a face cancer de pancreas. Studiile de screening în această populație sugerează faptul că actualele tehnici de screening, printre care evaluarea markerului tumoral CA-125 și ecografia, sunt insuficiente în detectarea stadiului incipient și a bolii curabile, astfel încât femeilor cu aceste mutații ale liniei geminale li se recomandă excizia profilactică a ovarelor și a trompelor uterine după terminarea perioadei fertile, ideal înainte de 35-40 de ani. Profilaxia precoce prin ovarectomie protejează aceste femei de cancerul mamar ulterior, cu o reducere a riscului de cancer mamar cu aproximativ 50%.

Cancerul ovarian este o formă de cancer (împreună cu cele colorectale și endometrial) care poate apărea la femeile cu sindrom Lynch, tip II, din cauza mutațiilor care duc la o nepotrivire a genelor reparatoare ale ADN-ului (*MSH2, MLH1, MLH6, PMS1, PMS2*). Cancerul ovarian poate apărea și la femeile mai tinere de 50 de ani care au acest sindrom.

Manifestări clinice

Neoplasmele ovariene nu determină dureri până în momentul torsionării. Simptomele sunt, astfel, legate de compresia organelor locale sau sunt cauzate de boala metastatică. Femeile cu tumori localizate la ovar au o creștere a incidenței simptomelor ca: disconfort pelvic, meteorism abdominal și, posibil, și modificări urinare sau ale tranzitului intestinal. Din păcate, aceste simptome sunt frecvent ignorate fie de pacientă, fie de echipa de medici. Se crede că tumorile de grad mare metastazează rapid. Spre deosebire de alte neoplasme epiteliale, aceste tumori tind să exfolieze în toată cavitatea peritoneală și astfel să se prezinte cu simptome asociate diseminării tumorilor intraperitoneale. Cele mai comune simptome de prezentare includ o perioadă de mai multe luni de acuze progresive care includ o combinație de pirozis, greață, senzație de sațietate precoce, indigestie, constipație și dureri abdominale. Semnele includ creșterea rapidă a circumferinței abdominale din cauza acumulării de lichid de ascită, care alertează pacienta și medicul că simptomele gastrointestinale concomitente sunt determinate de o patologie serioasă. Evaluarea radiologică tipică demonstrează o masă complexă ovariană și ascită. Evaluările de laborator demonstrează o creștere marcată a CA-125, o mucină (Muc 16) asociată cu, deși nespecifică, cancerul ovarian. Se poate produce diseminare hematogenă și limfatică, dar nu constituie manifestările tipice de prezentare. Cancerele ovariene sunt împărțite în patru stadii: stadiul I – tumoră limitată la ovar; stadiul II – tumoră limitată la pelvis și stadiul III – neoplasm limitat la cavitatea peritoneală (**Tabelul 14-1**). Fiecare dintre aceste trei stadii sunt subdivizate, cu cea mai comună formă de prezentare, stadiul IIIc, definit ca tumoră asociată cu hipertrofia masivă a ganglionilor limfatici intraperitoneali. Aproximativ 70% dintre femei se prezintă la medic cu stadiul IIIc de boală. Stadiul IV include femeile cu metastaze parenchimatoase (ficat, plămân, splină) sau, alternativ, ale peretelui abdominal sau boală pleurală. Cele 30% care nu se prezintă cu stadiul IIIc de boală sunt distribuite aproximativ egal între celelalte stadii.

Screening

Cancerul ovarian este a cincea cea mai letală formă de neoplazie la femeile din Statele Unite, vindecabil în stadiile precoce și rareori vindecabil în stadiile avansate; prin urmare, screeningul este deosebit de important. În plus, ovarul se poate vizualiza foarte bine cu o paletă largă de tehnici imagistice, dintre care cea mai importantă este ecografia transvaginală. Adeseori, tumorile aflate în stadiu precoce produc proteine care pot fi dozate în sânge ca: CA-125 și HE-4. Cu toate acestea, incidența cancerului ovarian în cadrul populației feminine de vârstă medie este scăzută, doar aproximativ una din 2 000 de femei cu vârste între 50 și 60 ani având tumoră asimptomatică și nedetectată. Astfel, tehnicile eficiente de screening trebuie să fie sensibile, dar, mai important, foarte specifice pentru minimizarea numărului de rezultate fals pozitive. Chiar și un test de screening cu 98% specificitate și 50% sensibilitate ar avea o valoare predictivă pozitivă de numai 1%. În ciuda acestor bariere formidabile, studiile în desfășurare evaluează utilitatea variatelor strategii de screening. Cu toate acestea, screeningul pentru cancerul ovarian nu este recomandat în afara studiilor clinice.

TRATAMENT **Cancerul ovarian**

În cazul femeilor care se prezintă cu o masă ovariană localizată, manevra principală de diagnostic și tratament este determinarea naturii benigne sau maligne a tumorii și, în cazul în care este malignă, e de determinat dacă tumora pornește din ovar sau dacă este un loc de metastazare a unui alt neoplasm. Metastazele ovariene pot proveni din tumori primare de colon, apendice, stomac (tumori Krukenberg) și sân. Tipic, femeile trec printr-o

TABELUL 14-1

STADIALIZAREA ȘI SUPRAVIEȚUIREA ÎN NEOPLAZIILE GINECOLOGICE

STADIU	OVARIAN	SUPRAVIEȚUIRE LA 5 ANI, %	ENDOMETRIAL	SUPRAVIEȚUIRE LA 5 ANI, %	DE COL UTERIN	SUPRAVIEȚUIRE LA 5 ANI, %
0	—		—		Carcinom in situ	100
I	Limitat la ovar	90–95	Limitat la corpul uterin	89	Limitat la uter	85
II	Limitat la pelvis	70–80	Implică atât corpul uterin, cât și colul	73	Invadează dincolo de uter, dar nu în peretele pelvin	65
III	Diseminat intra-abdominal	20–50	Se extinde în afara uterului, dar nu în afara pelvisului adevărat	52	Se extinde la peretele pelvin și/sau la treimea inferioară a vaginului, sau hidronefroză	35
IV	Diseminat extra-abdominal	1–5	Se extinde în afara pelvisului adevărat sau implică vezica urinară sau rectul	17	Invadează mucoasa vezicii urinare sau rectul sau se extinde dincolo de pelvisul adevărat	7

salpingo-ovarectomie unilaterală, iar dacă patologia se dovedește a fi neoplazie primară ovariană, atunci procedura este urmată de o histerectomie, îndepărtarea trompei rămase și a ovarului, omentectomie și biopsie de ganglion pelvic împreună cu biopsii efectuate aleator din cavitatea peritoneală. Se recurge la această procedură chirurgicală extinsă, deoarece aproximativ 30% dintre tumorile care prin inspecție vizuală par a fi limitate la ovar au diseminat deja în cavitatea peritoneală și/sau în ganglionii limfatici din jur.

Dacă există dovezi de hipertrofie ganglionară intraabdominală masivă, se încearcă o citoreducție tumorală maximală, chiar dacă acest lucru implică și rezecție intestinală parțială, splenectomie și în unele cazuri chirurgie abdominală superioară mai extinsă. Abilitatea de a reduce volumul cancerului metastatic ovarian la o masă minim vizibilă se asociază cu un prognostic îmbunătățit, comparativ cu femeile la care se lasă tumora vizibilă. Pacientele cu o tumoră reziduală mare după rezecție au o supraviețuire medie de 39 de luni, comparativ cu 17 luni la cele la care este lăsată tumora macroscopică. Odată ce tumorile au fost reduse în volum prin intervenție chirurgicală, femeile primesc terapie cu un agent de platină, asociat cu un taxan. Încă există controverse dacă această terapie trebuie administrată intravenos sau, alternativ, o parte din terapie trebuie administrată direct în cavitatea peritoneală printr-un cateter. Trei studii randomizate au demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii în cazul terapiei intraperitoneale, dar această abordare încă nu este acceptată pe scară largă din cauza provocărilor tehnice asociate cu această metodă de administrare și cu toxicitatea crescută. În cazul femeilor cu hipertrofie ganglionară masivă, o abordare alternativă este de tratare cu platină plus un taxan timp de câteva cicluri (terapie neoadjuvantă). Procedurile chirurgicale ulterioare sunt mai eficiente când tumora reziduală este redusă ca dimensiuni, iar supraviețuirea este comparabilă cu chirurgia urmată de chimioterapie.

Cu o terapie chirurgicală optimă care să reducă volumul și chimioterapie bazată pe platină [de obicei carboplatin dozat pe o arie de sub curba (AUC) de 7,5, plus paclitaxel 175 mg/m^2 în perfuzie de 3 ore, în cicluri lunare], 70% dintre femeile care se prezintă cu tumori de stadiu avansat răspund, iar 40-50% au remisiune completă cu normalizarea CA-125, a scanărilor CT și a examenului fizic. Din păcate, doar jumătate dintre cele cu răspuns complet rămân în remisiune. Boala reapare la 1-4 ani de la terminarea terapiei primare la 50% dintre cele care au răspuns complet. Nivelurile CA-125 cresc adesea ca semn primar de recădere; cu toate acestea, nu există date clare că intervenția precoce influențează supraviețuirea. Boala recurentă se tratează eficient, dar nu se vindecă, cu o varietate de agenți chimioterapeutici. În cele din urmă, toate aceste femei dezvoltă boală refractară la chimioterapie, caz în care sunt frecvente ascita refractară, tranzit intestinal scăzut și obstrucție sau pseudoobstrucție cauzată de un intestin aperistaltic infiltrat tumoral. Pot fi utile chirurgia limitată la ameliorarea obstrucției intestinale, radioterapia localizată care reduce presiunea sau durerea determinată de masa tumorală sau chimioterapia paliativă. Agenții cu rate de răspuns > 15% sunt gemcitabina, topotecanul, doxorubicina lipozomală și bevacizumabul. Aproximativ 20% dintre cancerele ovariene au HER2/neu pozitiv, iar trastuzumabul poate induce răspunsuri în aceste cazuri.

Supraviețuirea pe cinci ani se corelează cu stadiul de boală: stadiul I, 90-95%; stadiul II, 70-80%; stadiul III, 20-50%; stadiul IV, 1-5% (Tabel 14-1). Prognosticul este

influențat și de gradul histologic: supraviețuirea pe 5 ani este 88% pentru tumorile bine diferențiate, 58% pentru cele moderat diferențiate și 27% pentru cele slab diferențiate. Tipul histologic are o influență mai mică asupra evoluției. Pacientele cu tumori cu potențial malign scăzut se tratează chirurgical; chimioterapia și terapia cu radiații nu cresc supraviețuirea.

TUMORI STROMALE ȘI DE CORDOANE SEXUALE OVARIENE

Epidemiologie, manifestări clinice și sindroame predispozante

Aproximativ 7% dintre neoplasmele ovariene sunt stromale sau de cordon sexual, cu aproximativ 1 800 de cazuri noi în fiecare an în Statele Unite. Tumorile de stromă ovariană sau de cordon sexual apar cel mai frecvent la femeile în a șasea sau a șaptea decadă de vârstă, dar pot fi prezente și la extremele de vârstă, inclusiv la fetițe. Aceste tumori provin din componentele mezenchimale ale ovarului, printre care și celulele producătoare de steroizi, precum și din fibroblaști. În esență, toate aceste tumori au potențial malign scăzut și se prezintă ca mase tumorale unilaterale. Mai frecvente sunt trei tipuri de manifestări clinice: detectarea unei mase abdominale; durere abdominală din cauza torsiunii ovariene, a hemoragiei intratumorale sau a rupturii; sau semne și simptome determinate de hormonii produși de către aceste tumori.

Cele mai frecvente tumori care produc hormoni sunt tecoamele, tumorile cu celule granuloase sau tumori granuloase juvenile la copii. Aceste tumori producătoare de estrogen se manifestă adesea prin sensibilitate mamară și pseudopubertate izosexuală precoce la fetițe; menometroragie, oligomenoree sau amenoree la femeile în premenopauză; sau, alternative, sângerare de postmenopauză a femeilor vârstnice. La unele femei care au neoplazii secundare asociate secreției estrogenice, precum cancerul endometrial sau de sân, se prezintă ca neoplasme sincrone. Alternativ, cancerul endometrial poate fi neoplazia de prezentare cu evaluare ulterioară care să identifice un neoplasm ovarian solid unilateral ce se dovedește a fi o tumoră ocultă cu celule granuloase. Tumorile Sertoli-Leydig se manifestă adesea cu hirsutism, virilizare și, uneori, cu sindrom Cushing, din cauza creșterii producției de testosteron, androstendion sau alți 17-cetosteroizi. Tumorile inactive hormonal includ fibromul, care se prezintă ca o masă solitară adesea în asociere cu ascită și, uneori, cu hidrotorax, asociere denumită sindrom Meigs. Un subset al acestor tumori este prezent la femeile cu o varietate de afecțiuni moștenite care le predispun la neoplazie mezenchimală. Asocierile includ tumorile juvenile cu celule granuloase și, probabil, și tumori Sertoli-Leydig cu boală Ollier (encondromatoză multiplă) sau sindrom Maffucci, tumori de cordon sexual cu tubuli inelari cu sindrom Peutz-Jeghers și fibroame cu boală Gorlin.

TRATAMENT Tumori de cordon sexual

Pilonul principal al tratamentului tumorilor de cordon sexual este rezecția chirurgicală. Majoritatea femeilor se prezintă cu tumori limitate la ovar. Pentru grupul mai mic de femei care se prezintă cu boală metastatică sau care dezvoltă semne de recurență tumorală după rezecția primară, supraviețuirea este, de obicei, lungă, frecvent depășind o decadă. Deoarece aceste tumori cresc încet și sunt relativ refractare la chimioterapie, femeilor cu boală metastatică le este redus volumul tumoral, deoarece boala este adesea localizată peritoneal (la fel ca în cancerul ovarian epitelial). Nu există date clare că reducerea volumului tumoral prin intervenție chirurgicală a bolii recurente sau a metastazelor prelungește supraviețuirea, dar există date suficiente despre femeile care au supraviețuit ani sau chiar decade după rezecția bolii recurente. În plus, metastazele peritoneale au o predispoziție spre hemoragie, uneori cu complicații catastrofale. Chimioterapia rareori este eficientă, iar femeile tind să primească regimuri destinate tratării tumorilor de celule germinale sau epiteliale. Aceste tumori adesea produc niveluri mari de substanță inhibitoare mülleriană (MIS), inhibină și, în cazul tumorilor Sertoli-Leydig, α fetoproteină (AFP). Aceste proteine sunt detectabile în ser și pot fi folosite ca markeri tumorali pentru monitorizarea femeilor cu boală recurentă, deoarece creșterea și descreșterea acestor proteine în ser tind să reflecte schimbările volumului tumorii sistemice.

Tumorile ovariene cu celule germinale

Tumorile cu celule germinale, precum omoloagele lor din testicul, sunt cancere cu originea în celulele germinale. Aceste celule conțin programarea diferențierii spre toate tipurile de țesut și, prin urmare, tumorile cu celule germinale includ o menajerie histologică de tumori bizare, inclusiv teratoame benigne și o varietate de tumori maligne, printre care teratoamele imature, disgerminoamele, neoplasmele de sac vitelin și coriocarcinoamele. Teratomul benign (sau chistul dermoid) este cel mai frecvent neoplasm cu celule germinale al ovarului și apare frecvent la femeile tinere. Aceste tumori includ o combinație mixtă de țesut diferențiat, incluzând țesuturi din toate cele trei straturi germinale. La femeile vârstnice aceste tumori diferențiate pot duce la transformare malignă, cel mai frecvent carcinom cu celule scuamoase. Tumorile maligne cu celule germinale includ: disgerminoamele, tumorile de sac vitelin și teratoamele imature, precum și carcinoamele embrionare și coriocarcinoamele. Nu există anomalii genetice cunoscute care să unifice aceste tumori. Un subset de disgerminoame au mutații ale oncogenelor *c-Kit* [așa cum apare și în tumorile gastrointestinale de stromă (GIST)], în timp ce un subset de tumori cu celule germinale au anomalii ale izocromozomului 12, ca în neoplasmele testiculare. În plus, un grup mai mic de disgerminoame se asociază cu ovare disgenetice.

Identificarea unui disgerminom din gonadele cu genotip XY este important prin faptul că subliniază nevoia de identificare și îndepărtare a gonadei contralaterale din cauza riscului de gonadoblastom.

Manifestări clinice

Tumorile cu celule germinale pot apărea la orice vârstă, dar vârful de incidență tinde să fie la femeile aflate la sfârșitul adolescenței sau la începutul decadei a treia de vârstă. Tipic, aceste tumori vor deveni mase ovariene mari care, în final, pot fi palpate în abdomenul inferior sau pelvis. Precum tumorile de cordon sexual, torsiunea sau hemoragia pot fi acute sau urgențe cu durere abdominală acută. Unele dintre aceste tumori produc niveluri mari ale gonadotropinei corionice umane (hCG) care poate duce la pubertate precoce izosexuală când tumorile apar la fetițe. Spre deosebire de cancerul epitelial ovarian, aceste tumori sunt mai predispuse spre metastaze ganglionare sau hematogene. Asemănător tumorilor testiculare, o parte dintre aceste tumori tind să producă AFP (tumori de sac vitelin) sau hCG (coriocarcinoame sau carcinoame embrionare precum și unele disgerminoame), care sunt markeri tumorali de încredere.

TRATAMENT **Tumori cu celule germinale**

Tumorile cu celule germinale apar la femeile care încă sunt în perioada fertilă și, deoarece tumorile bilaterale sunt rare (cu excepția disgerminoamelor, 10-15%), tratamentul tipic este ooforectomia unilaterală sau salpingo-ooforectomia. Deoarece metastazele ganglionare la nivelul ganglionilor pelvini și para-aortici sunt frecvente și pot influența opțiunea de tratament, acești ganglioni trebuie inspectați cu atenție și, dacă sunt măriți, trebuie rezecați dacă este posibil. Femeile cu tumori maligne cu celule germinale primesc chimioterapie cu bleomicină, etoposid și cisplatin (BEP). Majoritatea femeilor, chiar și cele cu boală avansată, pot răspunde la tratament. Monitorizarea atentă fără terapie adjuvantă a femeilor cu tumori în stadiul I este adecvată, dacă există certitudinea că pacienta și echipa de medici vor respecta îndeaproape indicațiile, deoarece chimioterapia recurențelor tumorale este probabil curativă.

Disgerminomul este omologul ovarian al seminomului testicular. Supraviețuirea la 5 ani fără boală este 100% la pacientele cu boală incipientă și 61% la cele în stadiul III. Deși tumora este foarte sensibilă la radiații, acestea produc infertilitate la multe paciente. Chimioterapia BEP este cel puțin la fel de eficientă și nu dă infertilitate. Folosirea BEP după rezecție incompletă se asociază cu 95% supraviețuire la 2 ani fără boală. Chimioterapia este tratamentul de elecție pentru disgerminom.

CANCERUL DE TROMPE UTERINE

Transportul ovulului la uter trece prin trompele uterine, cu capetele distale ale acestor trompe compuse din fimbrii care învelesc suprafața ovariană și capturează ovulul când erupe din cortexul ovarian. Neoplaziile de trompă uterină au același model histologic ca neoplasmele maligne ovariene, cel mai frecvent neoplasm epitelial fiind seros din punct de vedere histologic. În tratatele medicale din trecut se susținea că aceste neoplasme sunt rare, dar examinările histologice atente au sugerat faptul că multe „neoplasme ovariene" pot să provină din fimbria distală a trompei uterine. Date care susțin această teorie sunt cele mai puternice în populația de femei care au mutațiile somatice *BRCA1* sau *BRCA2*. Aceste femei prezintă adesea mase anexiale și, la fel ca neoplasmul ovarian, aceste tumori diseminează relativ devreme în cavitatea peritoneală, răspund la terapia cu compuși cu platină și cu taxani și au un istoric natural care este identic în esență cancerului ovarian (Tabel 14-1).

CANCERUL DE COL UTERIN

CONSIDERAȚII GLOBALE



Cancerul de col uterin este al doilea cel mai frecvent și cel mai letal neoplasm la femei la nivel global, din cauza infecției cu Papilomavirusul uman (HPV) și a utilizării sau a accesului limitat la screeningul cu frotiu Papanicolau în multe țări. Aproximativ 500 000 de cazuri de cancer de col uterin apar anual, cu 240 000 de decese în fiecare an. Incidența acestui tip de cancer este deosebit de mare la femeile din America Centrală și de Sud, Caraibe și Africa de Sud și de Est. Rata mortalității este disproporționat de mare în Africa. În Statele Unite 12 200 de femei au fost diagnosticate cu cancer cervical și 4 210 au decedat. Întrucât în țările dezvoltate au fost depuse eforturi de elaborare a unor tehnic de screening pentru HPV foarte dezvoltate tehnologic, implicând reacția de polimerizare în lanț (PCR) și alte tehnologii moleculare, există o nevoie urgentă de creștere a ratei de strategii cu tehnologie mai slabă care să identifice și să trateze femeile care au displazie cervicală de risc înalt, dar tratabilă. Dezvoltarea unor vaccinuri eficiente pentru tipurile de HPV cu risc înalt face necesară găsirea de strategii fezabile economic, logistic și acceptabile din punct de vedere social, care să furnizeze și să distribuie acest vaccin fetelor și posibil și băieților înainte de a-și începe viața sexuală.

INFECȚIA CU HPV ȘI VACCINAREA PROFILACTICĂ

Infecția cu HPV este principalul eveniment care inițiază neoplazia la majoritatea femeilor cu cancer invaziv de col uterin. Acest virus cu ADN dublu catenar infectează epiteliul lângă zona de transformare a colului uterin. Sunt cunoscute mai mult de 60 de tipuri de HPV, dintre care

aproximativ 20 au capacitatea de generare a displaziilor de grad înalt și a neoplaziei. HPV16 și 18 sunt tipuri cel mai frecvent asociate cu displazie de grad înalt și țintite de ambele vaccinuri aprobate de FDA. Majoritatea adulților activi sexual sunt expuși la HPV, iar cele mai multe femei se vindecă de această infecție fără intervenții speciale. Genomul HPV de 8 kilobaze codează șapte gene premature, mai ales *E6* și *E7*, care pot lega *RB*, respectiv *p53*. Tipurile de HPV cu risc mare codează moleculele *E6* și *E7*, care sunt deosebit de eficiente în inhibarea funcțiilor normale ale punctului de control al ciclului celular ale acestor proteine reglatoare, ducând la perpetuarea fără transformare deplină a epiteliului cervical. O mică parte dintre femei nu vor reuși să se vindece de infecție, iar HPV se va integra în genomul gazdă. Pe parcursul câtorva luni, dar mai frecvent pe parcursul câtorva ani, unele dintre aceste femei dezvoltă displazie de grad înalt. Timpul care trece de la displazie la carcinom este cel mai probabil de 2-3 ani sau peste 10 ani și aproape sigur necesită achiziționarea altor mutații genetice prost definite în epiteliul infectat.

Factorii de risc sunt: numărul mare de parteneri sexuali, vârsta primului contact sexual și istoricul de boli cu transmitere sexuală. Fumatul este un cofactor; fumătorii înrăiți au un risc mai mare de displazie cu infecție HPV. Infecția cu HIV, mai ales când se asociază cu un nivel scăzut al celulelor T CD4+, se asociază cu un un risc mai mare de displazie de grad înalt și o scurtare a perioadei de latență dintre infecție și boala invazivă.

Vaccinurile aprobate în prezent includ proteine recombinante până la proteine recente, L1 și L2 ale HPV-16 și -18. Vaccinarea femeilor înaintea începerii vieții sexuale scade semnificativ rata de infecție cu HPV-16 și HPV-18 și de displazie consecutivă. Există o protecție parțială și împotriva altor tipuri de HPV, deși femeile vaccinate încă au risc de infecție cu HPV și necesită screening prin frotiu Papanicolau. Deși nu există date din studii randomizate care să demonstreze utilitatea frotiurilor Papanicolau, scăderea dramatică a incidenței cancerului de col uterin și a decesului în țările dezvoltate care practică screening pe scară largă reprezintă dovezi concrete pentru eficacitatea sa. Încorporarea testării pentru HPV prin PCR sau alte tehnici moleculare crește sensibilitatea detectării patologiei cervicale, dar la costul unei sensibilități mai mici, deoarece identifică un număr mare de femei cu infecții tranzitorii care nu necesită intervenție medicamentoasă specifică.

MANIFESTĂRI CLINICE

Majoritatea neoplaziilor de col uterin sunt carcinoame cu celule scuamoase asociate infecției cu HPV. Adenocarcinoamele sunt, de asemenea, legate de HPV și sunt localizate profund în canalul endocervical; tipic nu sunt vizibile la inspecția vizuală a colului și, de aceea, adesea rămân nedetectate prin screeningul cu frotiul Papanicolaou. Au fost raportate și o serie de neoplazii mai rare printre care tumori epiteliale atipice, carcinoidele, carcinoamele cu celule mici, sarcoamele și limfoamele.

Rolul principal al testării cu frotiul Papanicolau este să detecteze displazia cervicală preinvazivă asimptomatică a mucoasei epiteliale scuamoase. Carcinoamele invazive adesea au simptome sau semne care includ sângerare postcoitală, sângerări ciclice intermenstruale sau menometroragie, secreție galbenă persistentă, urât mirositoare. Durerea pelvină sau sacrală sugerează extensia laterală a tumorii în plexul nervos pelvin din cauza fie a tumorii primare, fie a ganglionilor pelvini și reprezintă semne de boală avansată. De asemenea, durerea în flanc dată de hidronefroza consecutivă compresiei ureterale sau tromboza venoasă profundă determinată de compresia vaselor iliace sugerează fie o boală ganglionară extinsă, fie extensia directă a tumorii primare la peretele lateral pelvin. Cea mai comună descoperire de la examenul fizic este o tumoră vizibilă la nivelul colului uterin.

TRATAMENT **Cancerul de col uterin**

Metodele imagistice nu fac parte dintre elementele de stadializare clinică a cancerului de col, dar sunt foarte utile în planificarea corespunzătoare a terapiei. CT-ul poate detecta hidronefroza cauzată de afectarea peretelui lateral pelvin, dar nu realizează o evaluare exactă a altor structuri pelvine. RMN-ul este mai exact în estimarea extinderii uterine și paracervicale a bolii în țesutul moale, delimitat tipic de ligamentele principale late care susțin uterul în pelvisul central. Tomografia cu emisie de pozitron (PET) poate fi cea mai exactă tehnică de evaluare a pelvisului și, mai important, a localizării hipertrofiei ganglionare (ganglioni pelvini, para-aortici și scaleni). Această tehnică pare a fi mai bună pentru prognostic (și probabil și mai exactă) decât CT-ul, RMN-ul sau limfangiograma, mai ales pentru regiunea para-aortică.

Tumorile cervicale de stadiu I sunt limitate la colul uterin, în timp ce tumorile de stadiu II se extind în partea superioară a vaginului sau în țesutul moale paracervical (**Fig. 14-1**). Tumorile de stadiu III se extind la partea inferioară a vaginului sau la pereții laterali pelvini, în timp ce tumorile de stadiu IV invadează vezica urinară, rectul sau au metastazat în diverse locuri. Tumorile cervicale foarte mici de stadiu I pot fi tratate prin mai multe proceduri chirurgicale. În cazul femeilor tinere care vor să-și păstreze fertilitatea se poate practica trachelectomia radicală cu excizia colului și anastomoză consecutivă a părții superioare a vaginului la corpul uterin. Tumorile cervicale mai mari, limitate la col, pot fi tratate fie prin rezecție chirurgicală, fie prin radioterapie în combinație cu chimioterapia cu cisplatin, având șanse mari de vindecare. Tumorile mai mari care se extind inferior spre vagin, spre țesutul moale para-cervical sau spre pereții laterali pelvini se tratează cu o combinație de chimio- și radioterapie. Tratamentul bolii recurente sau metastatice este

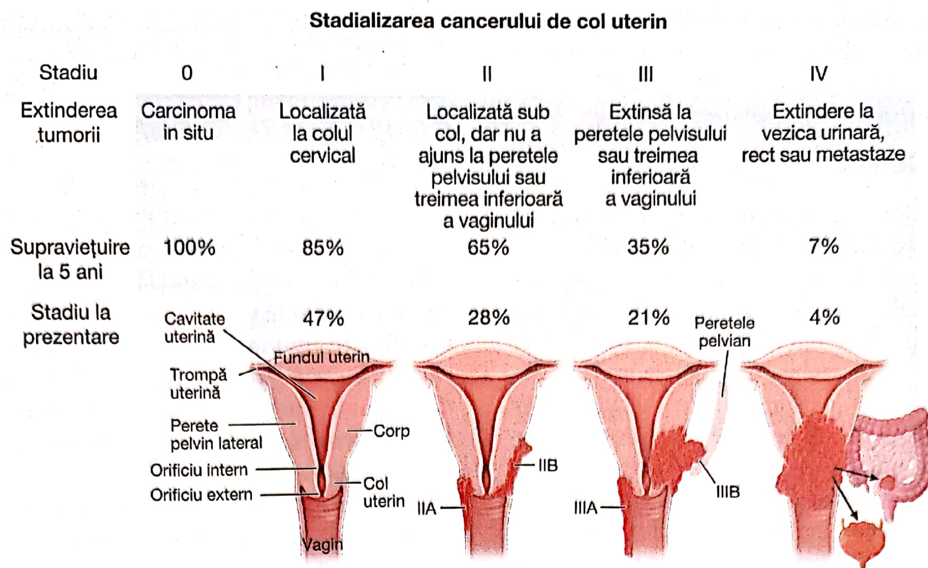


FIGURA 14-1
Expunere anatomică a stadiilor cancerului de col uterin, definit prin localizare, extensie tumorală, frecvența prezentării și supraviețuire la 5 ani.

nesatisfăcător din cauza rezistenței relative a acestor tumori la chimioterapie și la agenții biologici disponibili la momentul actual.

CANCERUL UTERIN

EPIDEMIOLOGIE

La nivelul corpului uterin se pot dezvolta o serie de tumori diferite. Majoritatea tumorilor se dezvoltă din învelișul glandular și sunt adenocarcinoame endometriale. Tumorile pot să se dezvolte și din mușchiul neted; majoritatea sunt benigne (leiomioame uterine), puține dintre ele fiind sarcoame. Subtipul endometrioid din punct de vedere histologic de cancer endometrial este neoplazia ginecologică cea mai frecventă în Statele Unite. În anul 2010 a fost diagnosticat la 43 470 de femei, iar 7 950 au murit din cauza bolii. Dezvoltarea acestor tumori este un proces în mai multe etape, în care estrogenul joacă un rol important în evoluția proliferării de glande endometriale. Supraexpunerea relativă la această clasă de hormoni este un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară de tumori endometriale. În contrast, progesteronul impulsionează maturarea glandulară și au rol de protecție. Deci, femeile cu expunere mare la estrogeni endogeni sau farmacologici, mai ales dacă nu există opoziție din partea progesteronului, au un risc mai mare de cancer endometrial. Femeile obeze, cele tratate doar cu estrogeni sau cele cu tumori producătoare de estrogen (precum tumorile ovariene cu celule granuloase) au un risc mai mare de cancer endometrial. În plus, tratamentul cu tamoxifen, care are efecte antiestrogenice pe țesutul mamar și efecte estrogenice în epiteliul uterin, se asociază cu o creștere a riscului de cancer endometrial. Evenimentele secundare, ca pierderea de PTEN sau gene supresoare tumorale Cables, cel mai probabil joacă rol de evenimente secundare în carcinogeneză. Evenimentele moleculare care stau la baza cancerelor endometriale mai puțin frecvente precum tumorile seroase papilare sau cu celule clare de la nivelul corpului uterin sunt mai puțin cunoscute.

Femeile care prezintă mutații la nivelul uneia dintre seriile de gene reparatorii cu nepotriviri AND asociate cu sindromul Linch, numit și sindromul de cancer colonic nonpolipozic ereditar (HNPCC), au un risc mai mare de carcinom endometrial endometrioid. Aceste femei au și mutații ale liniei germinale ale *MSH2, MLH1* și, rareori, *PMS1* și *PMS2*, precum și un istoric familial de cancer, risc semnificativ mai mare de cancer de colon și un risc ușor crescut de cancer ovarian și de alte tumori. Femeile de vârstă medie cu HNPCC au un risc anual de 4% de cancer endometrial și un risc relativ global de aproximativ 200 de ori mai mare, comparativ cu femeile de aceeași vârstă care nu au HNPCC.

FIZIOPATOLOGIE

Aproximativ 75-80% dintre cancerele endometriale sunt adenocarcinoame. Prognosticul depinde de stadiu, de gradul histologic și de profunzimea invaziei în miometru. Aproximativ 10% dintre paciente au tumori cu zone de diferențiere cu celule scuamoase. Când tumora este bine diferențiată, se numește *adenoacantom*; când este slab diferențiată,

se numește carcinom *adenoscuamos*. Histologiile mai puțin comune includ carcinomul mucinos (5%) și tumora seroasă papilară (< 10%) care se comportă ca un cancer ovarian.

MANIFESTĂRI CLINICE

Majoritatea femeilor cu tumori de corp uterin se prezintă cu sângerări vaginale în postmenopauză din cauza desprinderii mucoasei endometriale maligne. Adeseori, femeile la premenopauză prezintă sângerări atipice între ciclurile menstruale tipice. Aceste semne aduc pacienta la medic și, prin urmare, majoritatea femeilor se prezintă cu boală în stadiu incipient în care tumora este limitată la corpul uterin. Diagnosticul se stabilește pe baza biopsiei endometriale. Tumorile epiteliale se pot extinde la ganglionii pelvini sau para-aortici. Metastazele pulmonare pot apărea mai târziu în evoluția naturală a bolii, dar sunt foarte puțin specifice prezentării inițiale. Tumorile seroase tind să aibă un model de întindere mult mai asemănător cu cancerul ovarian, multe paciente prezentându-se cu boală omentală și uneori cu ascită. Unele femei care se prezintă cu sarcom uterin vor avea și dureri pelvine. Metastazele ganglionare sunt rare în cazul sarcoamelor, care sunt mult mai probabile fie în boala intraabdominală, fie în metastaze pulmonare.

TRATAMENT **Cancerul uterin**

Majoritatea cancerelor endometriale sunt localizate la uter (75% sunt stadiul I, Tabel 14-1), iar tratamentul definitiv implică histerectomie cu îndepărtarea ovarelor și a trompelor uterine. Rezecția ganglionilor limfatici nu îmbunătățește rezultatul, dar oferă informații despre prognostic. Implicarea ganglionilor definește stadiul III de boală, prezent la aproximativ 13% dintre paciente. Grading-ul tumorii și profunzimea invaziei sunt două variabile prognostice cheie în tumorile de stadiu incipient, iar femeile cu stadiu mic și/sau tumori minim invazive sunt observate după chirurgia definitivă. Pacientele cu tumori de grad înalt sau tumori care sunt profund invazive (stadiu IB, 13%) au un risc mai mare de recurență pelvină sau recurență pe bontul vaginal, care se previne tipic prin brahiterapie vaginală.

Femeile cu metastaze regionale sau boală metastatică (3% dintre paciente) cu tumori cu grad mic pot fi tratate cu progesteron. Tumorile prost diferențiate sunt rezistente la manipulare hormonală și, din această cauză, se tratează cu chimioterapie. Rolul chimioterapiei ca tratament adjuvant este în curs de cercetare. Chimioterapia pentru boala metastatică se face în scop paliativ.

Supraviețuirea la cinci ani este de 89% pentru stadiul I, 73% pentru stadiul II, 52% pentru stadiul III și 17% pentru stadiul IV de boală (Tabel 14-1).

TUMORILE TROFOBLASTICE GESTAȚIONALE

CONSIDERAȚII GLOBALE

Bolile gestaționale trofoblastice reprezintă un spectru de neoplazii de la mola hidatidiformă benignă la coriocarcinom determinat de boala trofoblastică persistentă, asociată cel mai frecvent cu sarcină molară, dar uneori pot apărea după o sarcină normală. Cele mai comune forme de manifestare a tumorilor trofoblastice sunt sarcinile molare parțiale și complete, care reprezintă aproximativ 1 la 1 500 de sarcini în țările occidentale dezvoltate. Incidența variază mult la nivel global, cu zone în Asia de Sud-Est care au o incidență mult mai mare a sarcinii molare. Regiunile cu rate mari ale sarcinii molare sunt asociate adesea cu diete cu conținut scăzut de caroten și de grăsimi animale.

FACTORI DE RISC



Tumorile trofoblastice rezultă din creșterea importantă sau din persistența țesutului placentar. Acestea apar cel mai frecvent în uter, dar pot avea și alte localizări, cum sunt trompele uterine, din cauza sarcinii ectopice. Factorii de risc includ factori dietetici și de mediu insuficient definiți, precum și sarcina la extremele vârstei reproducătoare, cu o incidență foarte mare la femeile cu vârsta sub 16 ani sau peste 50 de ani. În cazul femeilor mai vârstnice, incidența sarcinii molare poate fi de una la trei, probabil din cauza creșterii riscului de fertilizare anormală a unui ovul bătrân. Majoritatea neoplasmelor trofoblastice se asociază cu molă completă, tumori diploide care au întreg materialul genetic de la donatorul patern (fenomen numit disomie parentală). Se crede că apare când un singur spermatozoid fertilizează un ovul enucleat, care ulterior dublează ADN-ul patern. Proliferarea trofoblastică apare cu stroma viloasă exuberantă. Dacă pseudosarcina se extinde mai mult de 12 săptămâni, lichidul acumulat progresiv în stromă determină „modificări hidropice". Nu există dezvoltare fetală în mola completă.

Mola parțială apare ca rezultat al fertilizării unui ovul cu doi spermatozoizi, prin urmare două treimi din materialul genetic este patern în cazul acestor tumori triploide. Modificările hidropice sunt mai puțin dramatice, iar dezvoltarea fetală poate să aibă loc pe parcursul primului trimestru sau chiar până la începutul celui de-al doilea trimestru, punct la care avortul spontan este frecvent. Analizele de laborator arată nivel al hCG deosebit de mare și al AFP mare. Riscul de boală trofoblastică gestațională după o molă parțială este de aproximativ 5%. Atât molele complete, cât și cele parțiale pot fi noninvazive sau invazive. Invazia miometrului are loc în cel mult una din șase mole complete și într-o parte mai mică dintre molele parțiale.



MANIFESTĂRILE CLINICE ALE BOLII TROFOBLASTICE INVAZIVE

Modalitatea de prezentare clinică a sarcinii molare este în schimbare în țările dezvoltate, datorită detectării precoce a sarcinii cu kituri de sarcină disponibile oricui și folosirii precoce a ecografiei Doppler pentru evaluarea precoce a viabilității fătului. Astfel, în aceste țări, majoritatea femeilor care se prezintă cu boală trofoblastică au molele detectate timpuriu și prezintă simptome tipice de sarcină precoce, printre care greață, amenoree și sensibilitate mamară. Odată cu evacuarea uterină a molelor precoce complete și parțiale, majoritatea femeilor prezintă remisiunea spontană a bolii, monitorizată prin niveluri seriate ale hCG-ului. La aceste paciente nu este necesară chimioterapia. Pacientele cu creșteri persistente ale hCG sau niveluri în creștere ale hCG postevacuare au boală trofoblastică gestațională persistentă sau activă în creștere și necesită terapie. Majoritatea studiilor sugerează că între 15% și 25% dintre femei au dovezi de boală trofoblastică gestațională persistentă după evacuarea molei.

În cazul femeilor care nu au acces la îngrijire prenatală, simptomele pot fi foarte grave (preeclampsie sau chiar eclampsie). Poate să apară și hipertiroidismul. Evacuarea molelor mari poate fi asociată cu complicații amenințătoare de viață, printre care perforație uterină, pierdere de volum, risc crescut de insuficiență cardiacă și sindromul de detresă respiratorie a adultului (ARDS).

Pentru femeile cu nivel în creștere al hCG sau confirmare radiologică de metastaze sau boală regională persistentă, prognosticul poate fi estimat printr-o varietate de algoritmuri care identifică acele femei cu risc scăzut, mediu și mare, de a necesita chimioterapie cu agenți multipli. În general, pacientele cu boală nonpulmonară metastatică, niveluri foarte mari ale hCG și antecedente de sarcină normală la termen sunt considerate a avea risc mare și necesită, pentru tratament, chimioterapie cu mai mulți agenți.

TRATAMENT **Boala trofoblastică invazivă**

Managementul unui nivel hCG persistent și în creștere postevacuare după o sarcină molară presupune chimioterapie, deși chirurgia poate juca un rol important în boala care este persistent izolată în uter (mai ales dacă femeia este fertilă) sau pentru controlul hemoragiei. Pentru femeile care vor să rămână fertile sau cele cu boală metastatică, tratamentul preferat este chimioterapia. Chimioterapia este ghidată de nivelul hCG care scade la niveluri nedetectabile cu terapie eficientă. Tratamentul cu un singur agent, ca metotrexat sau actinomicina D vindecă 90% dintre femeile cu boală cu risc scăzut. Pacientele cu boală cu risc înalt (niveluri mari de hCG, prezentare la 4 luni sau mai mult după sarcină, metastaze cerebrale sau hepatice, eșecul terapiei cu metotrexat) sunt tratate cu chimioterapie cu agenți multipli [de exemplu, etoposid, metotrexat și actinomicină D alternând cu ciclofosfamidă și vincristină (EMA-CO)], care vindecă chiar și boala metastatică extinsă. Cisplatinul, bleomicinul și fie etoposidul sau vinblastinul sunt, de asemenea, combinații active. Supraviețuirea în cazul bolii cu risc înalt este peste 80%. Femeile vindecate pot rămâne însărcinate, fără a exista risc de complicații fetale sau materne.

CAPITOLUL 15

DISFUNCȚIA SEXUALĂ

Kevin T. McVary

Disfuncția sexuală afectează 10-25% dintre bărbații de vârstă medie și vârstnici, iar disfuncția sexuală feminină apare cu o frecvență similară. Modificările demografice, popularitatea noilor tratamente și mai multe informații despre acest subiect au dus la o creștere a diagnosticării și a cheltuielilor pentru tratamentul acestei afecțiuni comune.

DISFUNCȚIA SEXUALĂ MASCULINĂ

FIZIOLOGIA RĂSPUNSULUI SEXUAL MASCULIN

Funcția sexuală masculină normală necesită: (1) un libido intact, (2) capacitatea de a obține și de a menține erecția peniană, (3) ejacularea și (4) încetarea erecției. Libidoul reprezintă dorința sexuală și este influențat de diverși stimuli vizuali, olfactivi, tactili, auditivi, imaginativi și hormonali. Steroizii sexuali, în special testosteronul, cresc libidoul. Libidoul poate fi scăzut în afecțiuni hormonale sau psihiatrice și de către medicamente.

Tumefierea penisului care duce la erecție depinde de creșterea fluxului sangvin în rețeaua lacunară, însoțită de relaxarea completă a arterelor și a musculaturii netede ale corpilor cavernoși. Microarhitectura corpilor este formată dintr-o masă de mușchi neted (trabecule) care conține o rețea de vase căptușite de endoteliu (spații lacunare). Compresia ulterioară a mușchiului neted trabecular de tunica albuginea fibroelastică duce la o închidere pasivă a venelor emisare și la acumulare de sânge în corpi. În cazul unei erecții complete și a unui mecanism valvular competent, corpii devin niște cilindri necompresibili din care sângele nu mai poate ieși.

Sistemul nervos central (SNC) are o influență puternică prin stimularea sau prin antagonizarea căilor spinale care mediază funcția erectilă și ejacularea. Răspunsul erectil este mediat de o combinație de inervație centrală (psihogenă) și periferică (reflexogenă). Nervii senzitivi care își au originea la nivelul receptorilor din pielea peniană și din gland converg pentru a forma nervul dorsal al penisului care ajunge la ganglionii rădăcinii dorsale S2-S4 prin nervul rușinos. Fibrele nervoase parasimpatice ale penisului rezultă din neuronii coloanelor intermediolaterale ale segmentului spinal sacral S2-S4.Inervația simpatică provine din segmentele spinale T11-L2 și coboară prin plexul hipogastric.

Prezența nervului pentru tonusul mușchiului neted este esențială inițierii și menținerii erecției. Există o interacțiune complicată între celula musculară netedă a corpului și stratul supraiacent de celule endoteliale (Fig. 15-1A). Oxidul nitric, care induce relaxarea vasculară, promovează erecția și este opus endotelinei 1 (ET-1) și kinazei Rho care mediază contracția vasculară. Oxidul nitric este sintetizat din L-arginină de către NO-sintetază și este eliberat de nervii autonomi nonadrenergici, noncolinergici (NANC) să acționeze postjoncțional pe celulele mușchiului neted. Oxidul nitric crește producția de 3',5'-guanozin monofosfat ciclic (GMPc), care induce relaxarea mușchiului neted (Fig. 15-1*B*). GMPc este descompus progresiv de fosfodiesteraza 5 (PDE-5). Inhibitorii de PDE-5 ca medicamentele orale sildenafil, vardenafil și tadalafil mențin erecția prin reducerea descompunerii GMPc. Cu toate acestea, dacă oxidul nitric nu este produs, inhibitorii de PDE-5 sunt ineficienți, deoarece aceste medicamente facilitează, dar nu inițiază, cascada enzimatică inițială. În plus la oxidul nitric, prostaglandinele vasoactive (PGE_1,$PGF_{2\alpha}$) sunt sintetizate în țesutul cavernos și cresc nivelurile de AMPc, ceea ce duce și la relaxarea celulelor musculare netede cavernoase.

Ejacularea este stimulată de sistemul nervos simpatic; acest lucru presupune contracția epididimului, a vasului deferent, a veziculelor seminale și a prostatei, ducând la intrarea lichidului seminal în uretră. Emisia lichidului seminal este urmată de contracții ritmice ale mușchilor bulbocavernos și ischiocavernos, ceea ce duce la ejaculare. *Ejacularea precoce* este cauzată, de obicei, de anxietate sau de un comportament învățat și poate fi tratată prin terapie comportamentală sau medicamente ca inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS). *Ejacularea retrogradă* apare când sfincterul uretral intern nu se închide, în special la

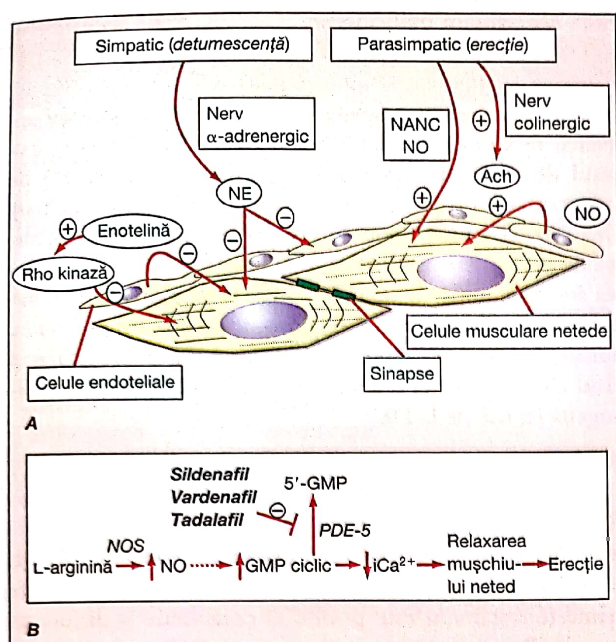


FIGURA 15-1

Căile care controlează erecția și detumescența. *A.* Erecția este mediată prin căi parasimpatice colinergice și nonadrenergice, noncolingergice (NANC), care eliberează oxid nitric (NO). De asemenea, și celulele endoteliale eliberează NO, care induce relaxarea celulei musculare netede vasculare, permițând creșterea fluxului sangvin și ducând la erecție. Detumescența este mediată prin căi simpatice care eliberează norepinefrină și stimulează căile α-adrenergice, ducând la contracția celulelor musculare netede vasculare. Endotelina, eliberată din celulele endoteliale, induce, de asemenea, contracția. Activarea kinazei Rho prin activitatea endotelinei (printre altele) contribuie la detumescență prin alterarea semnalizării calciului. ***B.*** Căile biochimice ale sintezei și ale acțiunii NO. Sildenafilul, vardenafilul și tadalafilul îmbunătățesc funcția erectilă prin inhibarea fosfodiesterazei tip 5 (PDE-5), menținând, astfel, niveluri mari ale 3',5'-guanozin monofosfatului ciclic (GMPc). iCa^{2+}, calciul intracelular; NOS, sintetaza oxidului nitric.

pacienții cu diabet zaharat sau după intervenții chirurgicale pe colul vezicii urinare.

Detumescența este mediată de norepinefrina din nervii simpatici, endotelina din suprafața vasculară, iar contracția mușchiului neted este indusă de receptorii α-adrenergici postsinaptici și de activarea kinazei Rho. Aceste evenimente cresc fluxul venos și revenirea la starea flască. Scurgerea venoasă poate duce la detumescență prematură din cauza relaxării insuficiente a mușchiului neted corporal și nu a unui defect anatomic specific. *Priapismul* se referă la o erecție persistentă și dureroasă și poate fi asociat anemiei cu celule în seceră (siclemie), stărilor de hipercoagulabilitate, leziunilor de măduvă sau injectării de vasodilatatoare în penis.

DISFUNCȚIA ERECTILĂ

Epidemiologie

Disfuncția erectilă (DE) nu este considerată o parte normală a procesului de îmbătrânire. Cu toate acestea, este asociată unor modificări fiziologice și psihologice legate de vârstă. În Studiul Massachusetts de îmbătrânire masculină (Massachusetts Male Aging Study - MMAS), un sondaj de opinie făcut în comunitate la bărbații cu vârste între 40 și 72 de ani, 52% au raportat un anumit grad de disfuncție erectilă. DE completă apărea la 10%, moderată la 25% și minimă la 17% dintre bărbații interogați. Incidența DE moderate sau severe s-a dublat la cei cu vârste între 40 și 70 de ani. În Studiul pentru sănătate națională și viață socială (National Health and Social Life Survey - NHSLS), care a inclus un eșantion de bărbați și femei cu vârste între 18 și 59 de ani, 10% dintre bărbați au raportat incapacitatea de a menține o erecție (corespunzător cu proporția de bărbați din MMAS care au raportat DE severă). Incidența a fost cea mai mare la bărbații din grupul de vârstă 50-59 de ani (21%) și la bărbații săraci (14%), divorțați (14%) și cu educație mai redusă (13%).

Incidența DE este mai mare și la bărbații cu anumite boli precum diabet zaharat, obezitate, simptome de tract urinar inferior secundare hiperplaziei benigne prostatice (HBP), boli cardiace, hipertensiune arterială și niveluri scăzute ale lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL). Boala cardiovasculară și DE au aceeași etiologie și fiziopatologie (de exemplu, disfuncție endotelială), iar gradul de DE pare să se coreleze cu severitatea bolii cardiovasculare. În consecință, DE reprezintă un „simptom santinelă" la pacienții cu boală cardiacă și vasculară periferică ocultă.

Fumatul este, de asemenea, un factor de risc important în dezvoltarea DE. Medicamentele folosite în tratamentul diabetului sau al bolii cardiovasculare reprezintă factori de risc suplimentari (vezi în continuare în capitol). Există o incidență mai mare a DE în rândul bărbaților care au suferit intervenții chirurgicale pentru cancer de prostată sau radioterapie, și al celor cu leziuni ale măduvei spinale inferioare. Cauzele psihologice de DE includ: depresie, stresul lipsei unui serviciu și alte cauze legate de stres.

Fiziopatologie

DE poate fi determinată de trei mecanisme: (1) insuficiența de inițiere (psihogenă, endocrină sau neurogenă), (2) insuficiența de a umple (arteriogenă) și (3) insuficiența de a stoca un volum suficient de sânge în rețeaua lacunară (disfuncție venoocluzivă). Aceste categorii nu se exclud reciproc, la mulți pacienți contribuind mai mulți factori. De exemplu, presiunea scăzută de umplere poate duce la scurgere venoasă secundară. Factorii psihologici coexistă frecvent cu alți factori etiologici și trebuie luați în considerare în toate cazurile. Diabetul, ateroscleroza sau cauzele legate de medicație reprezintă > 80% dintre cazurile de DE la bărbații în vârstă.

Mecanism vasculogenic

Cea mai comună cauză organică de DE este perturbarea fluxului sangvin spre și de la penis. Boala aterosclerotică sau arterială traumatică poate scădea fluxul către spațiile lacunare, ducând la o scădere a rigidității și la o creștere a timpului până la o erecție completă. Scurgerea excesivă prin vene, în pofida influxului adecvat, poate contribui la DE. Alterările structurale ale componentelor fibroelastice ale corpilor pot duce la o pierdere a complianței și la incapacitatea de compresie a venelor tunicii. Această condiție poate apărea din cauza îmbătrânirii, a creșterii cross-linkării fibrelor de colagen induse de glicozilarea nonenzimatică, a hipoxemiei sau a sintezei alterate de colagen asociate cu hipercolesterolemie.

Mecanism neurogenic

Bolile care afectează măduva sacrală sau fibrele autonome către penis împiedică relaxarea de către sistemului nervos a mușchiului neted penian, ducând, astfel, la DE. La pacienții cu leziune de măduvă, gradul de DE depinde de nivelul leziunii și de extinderea acesteia. Pacienții cu leziuni incomplete sau leziuni ale părții superioare ale măduvei spinării sunt mai predispuși să-și păstreze capacitatea erectilă față de cei cu leziuni complete sau cu afectarea părții inferioare. Deși 75% dintre pacienții cu leziuni de măduvă au ceva capacitate erectilă, doar 25% au erecții suficiente pentru penetrare. Alte boli neurologice frecvent asociate cu DE includ: scleroza multiplă și neuropatia periferică (cauzată fie de diabet zaharat, fie de alcoolism). Intervențiile chirurgicale în zona pelvină pot determina DE prin întreruperea inervării autonome.

Mecanism endocrinologic

Androgenii cresc libidoul, dar rolul lor exact în erecție este neclar. Indivizii cu niveluri castrate de testosteron pot avea erecții de la stimuli vizuali sau sexuali. Cu toate acestea, nivelurile normale de testosteron par a fi importante pentru funcția erectilă, mai ales la bărbații vârstnici. Terapia de înlocuire cu androgen poate îmbunătăți funcția erectilă deprimată când este secundară hipogonadismului; totuși, nu este folositoare pentru DE când nivelurile de testosteron endogen sunt normale. Prolactina crescută poate duce la scăderea libidoului prin suprimarea hormonului eliberator al gonadotropinelor (GnRH) și, de asemenea, duce la scăderea nivelurilor de testosteron. Tratamentul hiperprolactinemiei cu agoniști de dopamină poate restabili libidoul și testosteronul.

Diabet zaharat

DE apare la 35-75% dintre bărbații care suferă de diabet zaharat. Mecanismele patologice sunt legate de complicațiile vasculare și neurologice asociate diabetului. Complicațiile macrovasculare diabetice sunt legate mai ales de vârstă, în timp ce complicațiile microvasculare sunt legate de durata diabetului și de gradul de control al glicemiei (Cap. 19). Indivizii cu diabet au și un nivel scăzut al NO-sintetazei atât în țesutul endotelial, cât și în cel neural.

Mecanism psihogenic

Două mecanisme contribuie la inhibarea erecției în DE psihogenică. În primul, stimulii psihogeni către măduva sacrală pot inhiba răspunsurile reflexogene, blocând astfel activarea fluxului vasodilatator către penis. În al doilea, excesul de stimulare simpatică la un bărbat care suferă de anxietate poate crește tonusul mușchiului neted penian. Cele mai comune cauze de DE psihogenică sunt anxietatea de performanță, depresia, conflictele din relație, pierderea atracției, inhibiția sexuală, conflicte pe preferințe sexuale, abuz sexual în copilărie și teama de sarcină sau de boli cu transmitere sexuală. Aproape toți pacienții cu DE, chiar și când au o bază clară organică, dezvoltă o componentă psihogenă ca reacție la DE.

Mecanism legat de medicație

DE indusă medicamentos (Tabel 15-1) apare la aproximativ 25% dintre bărbații din ambulatoriu. Efectele adverse legate de medicație sunt aditive, în special la bărbații vârstnici. Pe lângă medicamentul în sine, boala pentru care primește tratament este posibil să contribuie la disfuncția sexuală. Printre agenții antihipertensivi, diureticele tiazidice și beta-blocantele au fost implicate cel mai frecvent. Blocantele canalelor de calciu și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sunt incriminați mai rar. Aceste medicamente pot acționa direct la nivelul corpilor (de exemplu, blocantele canalelor de calciu) sau indirect, prin reducerea presiunii sangvine la nivel pelvin, care este importantă în dezvoltarea rigidității peniene. Blocantele α-adrenergice determină mai rar DE. Estrogenii, agoniștii de GnRH, agoniștii H_2 și spironolactona determină DE prin suprimarea producției de gonadotropine sau prin blocarea acțiunii androgenice. Antidepresivele și antipsihoticele – în special neurolepticele, triciclicele și ISRS - asociază dificultăți erectile, ejaculatorii, orgasmice sau de dorință sexuală.

Dacă există o asociere puternică între instituirea unui medicament și debutul DE, trebuie luate în considerare medicamente alternative. Altfel, este practic de tratat DE fără a încerca modificări multiple ale medicației, deoarece poate fi dificil de stabilit un rol cauzal pentru unul dintre medicamente.

ABORDAREA PACIENTULUI **Disfuncție erectilă**

O relație bună medic-pacient ajută la descoperirea posibilelor cauze de DE, multe dintre ele necesitând discuția unor subiecte personale și uneori jenante. Din acest motiv, asistența primară este adesea potrivită să înceapă evaluarea. Cu toate acestea, un procent important dintre bărbați prezintă DE și rămân nediagnosticați dacă nu sunt întrebați special despre acest subiect. De departe cel mai comun motiv de raportare insuficientă a DE este jena pacientului. Odată deschis subiectul de către medic, pacienții sunt mai dispuși să discute despre problemele de potență. Trebuie realizat un istoric medical și

TABLELUL 15-1

MEDICAMENTELE CARE SE ASOCIAZĂ CU DISFUNCȚIE ERECTILĂ

CLASIFICARE	MEDICAMENTE
Diuretice	Tiazide Spironolactonă
Antihipertensive	Blocante ale canalelor de calciu Metildopa Clonidină Rezerpină Beta-blocante Guanetidină
Cardiace/antihiperlipidemiante	Digoxin Gemfibrozil Clofibrat
Antidepresive	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei Antidepresive triciclice Litiu Inhibitori de monoamin oxidază
Tranchilizante	Butirofenone Fenotiazine
Antagoniști H_2	Ranitidină Cimetidină
Hormoni	Progesteron Estrogeni Corticosteroizi Agoniști GnRH Inhibitori de 5α-reductază Ciproteron acetat
Agenți citotoxici	Ciclofosfamidă Metotrexat Roferon-A
Anticolinergice	Disopiramidă Anticonvulsivante
Droguri recreaționale	Etanol Cocaină Marijuana

Abrevieri: GnRH, hormonul eliberator de gonadotropine.

sexual complet pentru a afla dacă DE are o cauză organică, psihică sau multifactorială (Fig. 15-2).

Atât pacientul, cât și partenera sa sexuală trebuie intervievați cu privire la istoricul sexual. DE trebuie diferențiată de alte probleme sexuale, precum ejacularea precoce. Trebuie luați în discuție factorii care țin de stilul de viață, ca orientarea sexuală, stresul pacientului din cauza DE, anxietatea de performanță și detalii de tehnică sexuală. Pentru evaluarea DE sunt disponibile chestionare standardizate, cum ar fi International Index of Erectile Function (IIEF) și, mai ușor de administrat, Sexual Health Inventory for Men (SHIM), o versiune prescurtată validată de IIEF.

Evaluarea inițială a DE începe cu o trecere în revistă a istoricului medical, chirurgical, sexual și psihosocial al pacientului. Istoricul trebuie să evidențieze dacă pacientul a suferit traumatisme, intervenții chirurgicale sau iradiere în zona pelvină. Din cauza recunoașterii în creștere a legăturii dintre simptomele de tract urinar inferior și DE, se recomandă evaluarea prezenței simptomelor de obstrucție a orificiului vezical. Trebuie puse întrebări despre debutul simptomelor, prezența și durata erecțiilor parțiale și progresia DE. Un istoric de erecții nocturne sau matinale este folositor pentru diagnosticul diferențial între DE psihologică și DE psihogenică. Erecțiile nocturne apar în timpul somnului cu mișcări oculare rapide (REM) și necesită sisteme neurologice și circulatorii intacte. Cauzele organice de DE sunt caracterizate de o modificare gradată și persistentă a rigidității sau incapacității de susținere a erecțiilor nocturne, coitale sau autostimulate. Pacientul trebuie întrebat de prezența curburii penisului și de prezența durerii în timpul actului sexual. Este important de întrebat și de libido, întrucât lipsa dorinței sexuale și DE reprezintă, uneori, cele mai rapide semne de anomalii endocrine (de exemplu, creșterea nivelului prolactinei, scăderea nivelului de testosteron). Este util de întrebat dacă problemele se limitează la actul sexual cu o parteneră sau implică și alte partenere; DE nu rareori apare în asociere cu relații sexuale noi sau extraconjugale. DE situațională, comparativ cu DE consecventă, sugerează cauze psihogenice. Ejacularea este mai rar afectată decât erecția, dar trebuie întrebat pacientul dacă ejacularea este normală, prematură, întârziată sau absentă. Trebuie identificați factorii de risc relevanți, precum diabetul zaharat, boala

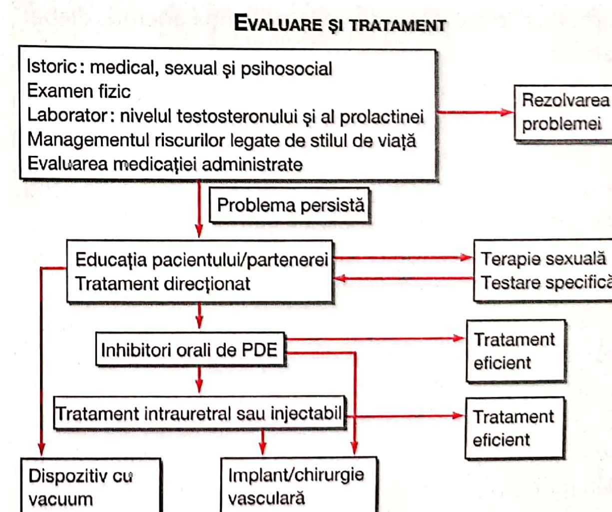


FIGURA 15-2
Algoritm de evaluare și tratament al pacientului cu DE. PDE, fosfodiesterază.

coronariană și boli neurologice. Istoricul chirurgical al pacientului trebuie cercetat cu accent pe procedurile pe intestin, vezică urinară, prostată și vase sangvine. Este, de asemenea, esențială efectuarea unui istoric complet medicamentos. Modificările sociale care pot precipita DE sunt, de asemenea, importante pentru evaluare, inclusiv îngrijorările privind starea de sănătate, decesul soției, divorț, probleme în relații și probleme financiare.

Deoarece DE implică frecvent un grup de factori de risc celulari endoteliali, bărbații cu DE au o frecvență mai mare a infarctului miocardic simptomatic sau silențios. Astfel, DE la un bărbat altfel asimptomatic atrage atenția asupra altor boli vasculare, inclusiv boala coronariană.

Examenul fizic este un element esențial în evaluarea DE. Trebuie căutate semnele de hipertensiune arterială, de boli tiroidiene, hepatice, hematologice, cardiovasculare sau renale. Se evaluează sistemele endocrin și vascular, organele genitale externe și prostata. Penisul trebuie palpat atent de-a lungul corpilor cavernoși pentru a detecta plăcile fibroase. Reducerea dimensiunilor testiculelor și pierderea caracteristicilor sexuale secundare sunt evocatoare pentru hipogonadism. Examinarea neurologică trebuie să includă o evaluare a tonusului sfincterului anal, investigarea reflexului bulbocavernos și testarea pentru neuropatie periferică.

Deși hiperprolactinemia este rară, trebuie dozat nivelul seric al prolactinei, întrucât libidoul scăzut și/sau DE pot fi simptomele unui prolactinom sau ale unei alte tumori selare (Cap. 2). Se măsoară nivelul seric al testosteronului și, dacă este scăzut, trebuie măsurate și gonadotropinele pentru a determina dacă hipogonadismul este primar (testicular) sau secundar (hipotalamic-pituitar) (Cap. 8). Dacă nu s-au făcut recent, se recomandă analizele biochimice, hemoleucograma completă (HLG) și profilul lipidic, deoarece pot evidenția anemie, diabet zaharat, hiperlipidemie sau alte boli sistemice asociate DE. Determinarea antigenului seric specific prostatei (PSA) este recomandată conform ghidurilor clinice.

Testele suplimentare de diagnostic sunt rareori necesare în evaluarea DE. Cu toate acestea, la unii pacienți selecționați, testările specializate pot ajuta la înțelegerea mecanismelor patologice ale DE și la selectarea opțiunilor de tratament. Testările opționale specializate includ: (1) studii de tumescență și rigiditate peniană normală, (2) testare vasculară (injectare de substanțe vasoactive, ecografie Doppler peniană, angiografie peniană, perfuzie dinamică în cavernosografie/cavernosometrie), (3) testări neurologice (percepția vibrației cu biotensiometru gradat, potențiale evocate somatosenzitive) și (4) teste diagnostice psihologice. Informațiile care pot fi obținute cu ajutorul acestor proceduri trebuie comparate cu costul și cu invazivitatea procedurii.

TRATAMENT Disfuncția sexuală masculină

EDUCAREA PACIENTULUI Educarea pacientului și a partenerei acestuia sunt esențiale în tratamentul DE. În terapia îndreptată către obiectiv, educarea facilitează înțelegerea bolii, a rezultatelor testelor și a selectării tratamentului. Discuția pe tema opțiunilor de tratament ajută la clarificarea modului în care este cel mai bine de administrat tratamentul și la stratificarea terapiilor de primă linie și de linie secundară. Pacienții cu un stil de viață cu riscuri mari, precum obezitatea, fumatul, abuzul de alcool sau de droguri în scop recreațional, trebuie consiliați asupra rolului pe care acești factori îl joacă în dezvoltarea DE.

Terapiile folosite în prezent pentru tratamentul DE includ: inhibitorii de 5-fosfodiesterază (cel mai des folosiți), terapii injectabile, terapie cu testosteron, dispozitive peniene și terapie psihologică. În plus, date limitate sugerează faptul că tratarea factorilor de risc și a comorbidităților – de exemplu, pierderea în greutate, exercițiul fizic, reducerea stresului și oprirea fumatului – pot îmbunătăți funcția erectilă. Deciziile în ceea ce privește terapia trebuie luate ținând cont de preferințele și de așteptările pacienților și ale partenerilor lor.

AGENȚI ORALI Sildenafilul, tadalafilul și vardenafilul sunt singurii agenți orali aprobați și eficienți în tratamentul DE. Aceste trei medicamente au îmbunătățit considerabil managementul DE, deoarece sunt eficiente pentru tratamentul unei game largi de cauze, printre care cele psihogene, diabetice, vasculogene, prostatectomie postradicală (proceduri care cruță nervul) și leziunea măduvei spinării. Ei fac parte dintr-o clasă de medicamente care sunt inhibitori selectivi și potenți de PDE-5, izoforma predominantă a fosfodiesterazei din penis. Se administrează în doze gradate și îmbunătățesc erecțiile după stimularea sexuală. Debutul acțiunii este la aproximativ 60-120 de minute, în funcție de medicamentele folosite și de alți factori, precum aportul recent de alimente. Trebuie luate în considerare dozele inițiale reduse pentru pacienții vârstnici care iau în același timp și blocante alfa, au insuficiență renală sau iau medicamente care inhibă calea metabolică a CYP3A4 de la nivel hepatic (de exemplu, eritromicină, cimetidină, ketoconazol și posibil itraconazol și mibefradil), deoarece pot crește concentrațiile serice ale inhibitorilor PDE-5 (PDE-5i) sau pot produce hipotensiunea.

O serie de teste randomizate au demonstrat eficacitatea acestei clase de medicamente. Nu există date convingătoare care să susțină superioritatea unui PDE-5i asupra altuia.

Pacienții pot să nu răspundă la PDE-5i din câteva motive (**Tabel 15-2**). Unii pacienți pot să nu tolereze PDE-5i

din cauza unor efecte adverse provocate de vasodilatația din țesuturile nonpeniene care conțin PDE-5 sau din inhibarea izozimelor nonpeniene omoloage (de exemplu, PDE-6 din retină). Afectarea vederii, atribuită efectelor PDE-5i sau PDE-6 de la nivel retinian, este de scurtă durată, apărând doar în cazul administrării sildenafilului și nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic. O problemă mai mare este posibilitatea ca PDE-5i să determine neuropatie ischemică anterioară nonarteritică; deși datele care susțin asocierea sunt limitate, este prudent să evităm folosirea acestor agenți la bărbații cu un istoric de neuropatie optică ischemică anterioară nonarteritică.

Suplimentarea cu testosteron combinat cu PDE-5i poate fi benefică în îmbunătățirea funcției erectile la bărbații hipogonadali cu DE care nu răspund doar la PDE-5i. Aceste medicamente nu afectează ejacularea, orgasmul sau apetitul sexual. Efectele secundare asociate PDE-5i sunt: cefalee (19%), înroșirea feței (9%), dispepsie (6%) și congestie nazală (4%). Aproximativ 7% dintre bărbații care iau sildenafil pot avea tulburare tranzitorie a vederii color (efect de halou albastru), iar 6% dintre bărbații care iau tadalafil pot avea dureri lombare. PDE-5i este contraindicat la bărbații care primesc terapie cu nitrați pentru boli cardiovasculare, inclusiv agenții administrați pe cale orală, sublinguală, transnazală sau topic. Acești agenți pot crește efectul hipotensor și pot duce la șoc profund. De asemenea, capsulele cu nitrat de amyl/butyl pot avea efecte fatale sinergice pe presiunea arterială. PDE-5i trebuie evitat și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și cardiomiopatie din cauza riscului de colaps vascular. Deoarece activitatea sexuală duce la o creștere a cheltuielilor fiziologice [5-6 echivalenți metabolici (METS)], medicii au fost avizați să fie atenți în prescrierea oricărui medicament pentru activitatea sexuală la pacienții cu boală coronariană, insuficiență cardiacă, hipotensiune borderline sau hipovolemie și la cei care primesc tratamente antihipertensive complexe.

TABLELUL 15-2

ASPECTE DE LUAT ÎN CONSIDERARE DACĂ PACIENTUL NU REACȚIONEAZĂ LA PDE-5I ÎN ÎMBUNĂTĂȚIREA DISFUNCȚIEI ERECTILE

- Trebuie efectuată o probă de medicament administrat cel puțin șase zile diferite la doze maxime, înainte de a considera că pacientul nu răspunde la PDE-5i.
- Administrarea medicației după o masă foarte bogată în grăsimi.
- Imposibilitatea de a include stimulare fizică și psihică în preludiu cu scopul inducerii NO endogen.
- Hipogonadim nerecunoscut.

Abrevieri: NO, oxid nitric; PDE-5i, inhibitor de fosfodiesteraza 5.

Deși diversele forme de PDE-5i au un mecanism comun de acțiune, există puține diferențe între cei trei agenți. Tadalafilul este unic prin timpul său de înjumătățire. Toate cele trei medicamente sunt eficiente pentru pacienții cu DE de toate vârstele, severitățile și etiologiile. Deși există diferențe farmacocinetice și farmacodinamice între acești agenți, diferențele clinice relevante nu sunt clare.

TERAPIA ANDROGENICĂ Substituția cu testosteron este folosită atât pentru tratamentul cauzelor primare de hipogonadism, cât și pentru tratamentul celor secundare (Cap. 8). Suplimentele androgenice în cadrul unui testosteron normal sunt rareori eficiente în tratamentul DE, motiv pentru care nu sunt încurajate. Metodele de înlocuire androgenică includ plasturii transdermici și gelurile, administrarea parenterală de esteri de testosteron cu acțiune lungă (enantat și cipionat) și preparatele orale (derivații 17 α-alchilați) (Cap. 8). Preparatele orale de androgeni pot fi hepatotoxice și trebuie evitate.

Bărbații care primesc testosteron trebuie reevaluați la 1-3 luni și cel puțin anual după aceea pentru nivelurile de testosteron, funcție erectilă și efecte adverse, printre care ginecomastie, apnee de somn, dezvoltarea sau exacerbarea simptomelor de tract urinar inferior sau hiperplazie prostatică benignă, cancer prostatic, scăderea HDL, eritrocitoză, creșterea elementelor de funcție hepatică și fertilitate scăzută. Reevaluarea periodică trebuie să includă hemoleucograma, PSA și tușeu rectal. Terapia trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund în 3 luni.

DISPOZITIVE CU VACUUM Aparatele care fac constricție prin vid (VCD) reprezintă o terapie non-invazivă bine stabilită, o alternativă rezonabilă de tratament pentru o serie de pacienți care nu pot lua sildenafil sau care nu vor să facă alte intervenții. VCD atrag sângele venos în penis și cu ajutorul unui inel de constricție se restricționează întoarcerea venoasă și se menține erecția. Efectele adverse ale VCD includ: durere, parestezii, echimoze și afectarea ejaculării. În plus, mulți pacienți se plâng că aceste mecanisme sunt greoaie, iar erecțiile induse dau o senzație nefiziologică.

ALPROSTADIL INTRAURETRAL Dacă un pacient nu răspunde la medicamentele orale, o variantă bună de tratament este cel cu substanțe vasoactive intrauretrale sau autoinjectate. Prostaglandina E_1 intrauretrală (alprostadil), sub forma unei granule semisolide (doze de 125-1 000 μg) se administrează cu un aplicator. Aproximativ 65% dintre bărbații care primesc alprostadil intrauretral răspund cu erecție când sunt testați în cabinet, dar doar 50% obțin un rezultat satisfăcător acasă. Inserția intrauretrală se asociază cu o incidență semnificativ redusă a priapismului comparativ cu injecția intracavernoasă.

AUTOINJECTAREA INTRACAVERNOASĂ Injectarea unor formule sintetice de alprostadil este eficientă la 70-80% dintre pacienții cu DE, dar ratele de întrerupere sunt mari din cauza naturii invazive a administrării. Dozele variază între 1 și 40 µg. Terapia injectabilă este contraindicată la bărbații cu istoric de hipersensibilitate la medicament și la cei cu risc de priapism (stări de hipercoagulabilitate, siclemie). Efectele secundare includ: evenimente locale adverse, erecții prelungite, durere și fibroză în caz de utilizare cronică. Combinațiile diverse de alprostadil, fentolamină și/sau papaverină sunt folosite uneori.

CHIRURGIE O formă mai puțin frecventă de terapie pentru DE implică implantul chirurgical al unei proteze peniene semirigide sau gonflabile. Alegerea protezei este dependentă de preferința pacientului și trebuie să ia în considerare constituția și dexteritatea manuală, care pot influența capacitatea pacientului de a manipula dispozitivul. Din cauza faptului că dispozitivele prostetice sunt permanente, pacienții trebuie sfătuiți ca inițial să încerce opțiunile mai puțin invazive de tratament. Aceste tratamente chirurgicale sunt invazive, sunt asociate cu complicații potențiale, și, în general, sunt rezervate tratamentului DE refractare. Deși au un cost mare și sunt foarte invazive, protezele peniene sunt asociate cu rate mari ale satisfacției pacientului și a partenerei.

TERAPIE SEXUALĂ Un curs de terapie sexuală poate fi util pentru identificarea factorilor interpersonali specifici care pot afecta funcția sexuală. În general, terapia sexuală constă într-o discuție în cadrul ședințelor și în exerciții făcute acasă, specifice persoanei și relației cu partenera. Terapia psihosexuală implică tehnici precum concentrare sensibilă (masaj nongenital), exerciții de conștiință senzorială, corecția prejudecăților în ceea ce privește sexualitatea și terapia dificultăților interpersonale (de exemplu, comunicare deschisă pe tema problemelor sexuale, programarea intimității fizice și intervenții comportamentale). Aceste abordări pot fi utile la pacienții care au componente psihogene sau sociale pentru DE, deși datele din studiile randomizate sunt limitate și inconsistente. Este preferabil ca terapia să includă ambii parteneri dacă pacientul este implicat într-o relație.

DISFUNCȚIA SEXUALĂ FEMININĂ

Disfuncția sexuală feminină (DSF) a inclus afectări ale dorinței, ale excitării, dureri și orgasm suprimat. Factorii de risc asociați DSF sunt asemănători celor masculini: boli cardiovasculare, boli endocrine, hipertensiune, afecțiuni neurologice și fumat (Tabel 15-3).

TABELUL 15-3

FACTORI DE RISC PENTRU DISFUNCȚIA SEXUALĂ FEMININĂ

Boli neurologice: accident vascular cerebral, leziune de măduvă spinală, boala Parkinson
Traumatisme, intervenții chirurgicale genitale, radioterapie
Endocrinopatii: diabet zaharat, hiperprolactinemie
Insuficiență hepatică și/sau renală
Boală cardiovasculară
Factori psihologici și tulburări ale relațiilor interpersonale: abuz sexual, factori de stres ai vieții
Medicamente:
- Antiandrogeni: cimetidină, spironolactonă
- Antidepresive, alcool, hipnotice, sedative
- Antiestrogeni sau antagoniști GnRH
- Antihistaminice, amine simpatomimetice
- Antihipertensive: diuretice, blocante ale canalelor de calciu
- Agenți alchilanți
- Anticolinergice

Abrevieri: GnRH, hormonul eliberator al gonadotropinelor.

EPIDEMIOLOGIE

Datele epidemiologice sunt limitate, dar cele disponibile estimează că până la 43% dintre femei se plâng de cel puțin o problemă sexuală. În pofida interesului pentru cauzele organice ale DSF, tulburările fazei de excitație sexual (inclusiv probleme de lubrifiere), rămân cele mai frecvente probleme semnalate în chestionarele efectuate în comunitate.

FIZIOLOGIA RĂSPUNSULUI SEXUAL FEMININ

Răspunsul sexual feminin necesită prezența estrogenilor. Este posibil ca și androgenii să joace un rol, dar acesta este mai puțin cunoscut. În SNC, estrogenii și androgenii lucrează sinergic să crească răspunsul și stimularea sexuală. Un număr de studii raportează creșterea libidoului la femeile în faza preovulatorie a ciclului menstrual, sugerând faptul că hormonii implicați în valul ovulator (de exemplu, estrogenii) cresc dorința sexuală.

Motivația sexuală este influențată foarte mult de context, printre care și factorii care țin de partener și de mediu. Odată atins un nivel suficient de dorință sexuală, excitarea este mediată de sistemul nervos central și autonom. Fluxul simpatic cerebral crește dorința, iar activitatea parasimpatică periferică duce la vasocongestie a clitorisului și secreție vaginală (lubrifiere).

Neurotransimțătorii pentru corpul clitorisului sunt asemănători celor masculini, oxidul nitric (NO) eliberat la nivel neural, mușchi neted și endotelial având rolul cel mai important. O rețea fină de nervi și de arteriole vaginale favorizează producerea transsudatului vaginal. Declanșatorii

importanți pentru acest răspuns vaginal complex nu sunt clari, dar se bănuiește implicarea NO și a polipeptidului vasointestinal (VIP). Cercetătorii care studiază răspunsul sexual feminin normal au provocat conceptul vechi al legăturii liniare și totale între dorința inițială, excitare, vasocongestie, lubrifiere și chiar și orgasm. Cei din sistemul de îngrijire a sănătății trebuie să ia în considerare paradigma unui rezultat pozitiv emoțional și fizic cu unul, mai multe, sau zero vârfuri orgasmice.

Deși există diferențe anatomice, precum și variații ale densității patului vascular și neural între bărbați și femei, efectorii principali ai răspunsului sexual sunt foarte asemănători.Sensibilitatea intactă este importantă pentru excitare. Astfel, nivelurile reduse de funcționare sexuală sunt mai frecvente la femeile cu neuropatie periferică (de exemplu, diabet zaharat). Lubrifiantul vaginal este un transsudat seric care rezultă din creșterea fluxului sangvin la nivel pelvin în cadrul excitării. Insuficiența vasculară de cauze diferite poate compromite lubrifierea adecvată, determinând dispareunie. Relaxarea musculaturii netede la nivel cavernos și arteriolar are loc prin creșterea activității NO-sintetazei (NOS) și duce la mărirea clitorisului și a vestibulului. Orgasmul necesită un tract de ieșire simpatic intact; deci tulburările orgasmului sunt frecvente la pacientele cu leziuni de măduvă spinală.

ABORDAREA PACIENTULUI Disfuncția sexuală feminină

Multe femei nu oferă informații în mod voluntar în ceea ce privește răspunsul lor sexual. Întrebările cu răspuns deschis într-o ambianță plăcută sunt folositoare în inițierea discuției despre sănătatea sexuală la femeile refractare la astfel de subiecte. Odată emisă o plângere, trebuie făcută o evaluare cuprinzătoare, care include istoricul medical, istoricul psihosocial, examinarea fizică și o serie de teste de laborator.

Istoricul trebuie să includă informațiile obișnuite medicale, chirurgicale, obstetrice, psihologice, ginecologice, sexuale și sociale. Experiențele anterioare, intimitatea, cunoștințele și disponibilitatea partenerului trebuie, de asemenea, descoperite. Trebuie descrise afecțiunile medicale care pot afecta sănătatea sexuală, de exemplu, diabetul zaharat, boli cardiovasculare, boli ginecologice, istoricul obstetrical, depresia, tulburări de anxietate și boli neurologice. De asemenea, trebuie trecute în revistă medicamentele pe care le ia pacienta, deoarece pot afecta excitarea, libidoul și orgasmul. Se identifică necesitatea consilierii și a recunoașterii stresului vieții. Examenul fizic trebuie să evalueze organele genitale, inclusiv clitorisul. Examinarea planșeului pelvin poate identifica prolapsul sau alte afecțiuni. Sunt necesare studii de laborator, mai ales dacă statusul menopauzei este incert. Trebuie dozați estradiolul, hormonul foliculostimulator (FSH) și hormonul luteinizant (LH), iar dihidroepiandrosteronul (DHEA) trebuie luat în considerare, deoarece reflectă secreția corticosuprarenală de androgeni. Pot fi utile hemoleucograma, testele funcționale hepatice și profilul lipidic, dacă nu sunt obținute altfel. Evaluarea diagnostică complexă, ca ecografia Doppler de clitoris și biotensiometria, necesită echipament scump și sunt de utilitate incertă. Este important ca pacienta să identifice care simptome sunt mai supărătoare.

În trecut, evaluarea DSF se efectua mai ales în context psihosocial. Cu toate acestea, contradicțiile dintre categoriile de diagnostic bazate doar pe considerații psihosociale și descoperirea etiologiilor organice au dus la o nouă clasificare a DSF. Schema de diagnostic se bazează pe patru componente care nu se exclud reciproc: (1) *dorința sexuală hipoactivă* – lipsa persistentă sau recurentă de gânduri sexuale și/sau receptivitate a activității sexuale, care duce la depresie. Dorința sexuală hipoactivă poate fi produsă de o insuficiență endocrină sau poate fi asociată tulburărilor psihologice sau emoționale. (2) *Tulburări ale excitării sexuale* – incapacitatea persistentă sau recurentă de a obține sau de a menține excitația sexuală, ceea ce poate duce la suferință personală. (3) *Tulburări ale orgasmului* – persistența sau recurența pierderii de potențial orgasmic după stimulare sexuală suficientă și după excitare, ceea ce duce tot la suferință personală. (4) *Durere în timpul actului sexual* – durere genitală persistentă sau recurentă, asociată cu stimulare sexuală noncoitală, determinând stres. Această clasificare mai nouă subliniază „suferința personală" ca o necesitate a disfuncției și aduce clinicianului un cadru bun de evaluare înainte sau în conjuncție cu metodele mai tradiționale de consiliere.

TRATAMENT Disfuncția sexuală feminină

GENERAL O discuție deschisă cu pacienta este important,ă deoarece cuplurile pot avea nevoie de educație în ceea ce privește anatomia normală și răspunsurile fiziologice, printre care rolul orgasmului în activitatea sexuală. Trebuie explicate modificările fiziologice asociate vârstei și/sau bolii. Cuplurile pot avea nevoie să le fie amintit faptul că stimularea clitoridiană poate fi mai benefică decât actul sexual în sine.

Modificările comportamentale și terapiile nonfarmacologice pot fi un prim pas. Consilierea pacientei și a partenerului pot îmbunătăți comunicarea și ameliora tensiunile din cuplu. Modificările în stilul de viață care implică factorii de risc cunoscuți pot reprezenta o parte importantă a procesului de tratament. Este important de subliniat importanța unei sănătăți fizice cât mai bune, evitarea unui stil de viață neadecvat (de exemplu, fumatul, abuzul de alcool) și medicamentele care pot avea ca

efect advers DSF (Tabel 15-3). Utilizarea unor lubrifianţi topici poate determina dispareuniei sau uscăciune vaginală. În cazul medicamentelor care pot determina DSF, precum antidepresivele, s-ar putea să fie nevoie de modificarea dozei, de stoparea administrării lor sau chiar de înlocuirea lor cu substanţe cu un impact mai mic asupra funcţiei sexuale.

TRATAMENT HORMONAL La femeile în post-menopauză terapia de substituţie estrogenică poate fi folositoare în tratamentul atrofiei vaginale, ameliorarea dispareuniei şi în îmbunătăţirea sensibilităţii clitorisului (Cap. 12). Tratamentul de elecţie este crema cu estrogeni aplicată local, deoarece evită efectele sistemice. Nivelul androgenilor la femei scade substanţial înainte de menopauză. Cu toate acestea, nivelurile scăzute de testosteron sau DHEA nu sunt predictori eficienţi ai rezultatului pozitiv terapeutic cu terapie androgenică. Folosirea pe scară largă a androgenilor exogeni nu este susţinută de literatura de specialitate, cu excepţia unor cazuri selecţionate (insuficienţă ovariană prematură sau menopauză) şi în tulburările secundare de excitaţie.

AGENŢI ORALI Eficacitatea PDE-5i în DSF a reprezentat o mare dezamăgire, ţinând cont de rolul propus al fiziologiei dependente de oxidul nitric în răspunsul sexual feminin normal. Folosirea PDE-5i pentru DSF trebuie descurajată, în aşteptarea unor dovezi care să îi susţină eficienţa.

DISPOZITIVE CLITORIDIENE CU VACUUM La pacientele care au dificultăţi în excitare şi în obţinerea orgasmului, o opţiune de tratament sunt dispozitivele cu vacuum la nivelul clitorisului. Acest dispozitiv portabil cu baterii are o cupă moale de plastic care aplică vacuum peste clitorisul stimulat, determinând creşterea fluxului sangvin la nivel cavernos, tumefiere şi lubrifiere vaginală.

SECȚIUNEA A III-A

DIABETUL ZAHARAT, OBEZITATEA, METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR

CAPITOLUL 16

BIOLOGIA OBEZITĂȚII

Jeffrey S. Flier ■ Eleftheria Maratos-Flier

Într-o lume în care rezervele alimentare sunt intermitente, abilitatea de a stoca energie în plus față de ceea ce este necesar pentru uzul imediat este esențială pentru supraviețuire. Celulele grase, care se găsesc în depozitele de țesut larg distribuit în organism, sunt adaptate să stocheze eficient energia în exces sub formă de trigliceride și, atunci când este nevoie, să elibereze energia stocată sub formă de acizi grași liberi pentru a fi utilizați în alte regiuni. Acest sistem fiziologic, controlat de sistemul endocrin și de cel nervos, permite omului să supraviețuiască până la câteva luni în condiții de înfometare. Totuși, în prezența abundenței nutriționale și a unui stil de viață sedentar, influențat într-o mare măsură de înzestrarea genetică, acest sistem mărește depozitele adipoase de energie cu consecințe grave asupra sănătății.

DEFINIȚIE ȘI MĂSURĂTORI

Obezitatea este definită ca masă excesivă de țesut adipos. Deși deseori este echivalată cu termenul de greutate corporală crescută, acesta nu este corect, deoarece persoanele slabe, dar cu țesut muscular foarte dezvoltat pot avea o greutate corporală crescută din punctul de vedere al standardelor numerice, fără să aibă o masă de țesut adipos în exces. Obezitatea este mai eficient definită prin evaluarea legăturii acesteia cu morbiditatea sau mortalitatea.

Deși nu este o măsurare directă a adipozității, cea mai folosită metodă de a aprecia obezitatea este cu ajutorul *indicelui de masă corporală* (IMC), care este egal cu greutatea/înălțime^2 (în kg/m^2)(**Fig. 16-1**). Alte metode pentru a cuantifica obezitatea includ antropometria (grosimea pliului cutanat), densitometria (măsurarea greutății sub apă), CT sau RMN, și impedanța electrică. Folosind datele din Metropolitan Life Tables, IMC-ul pentru punctul median al tuturor înălțimilor și structurilor atât pentru femei, cât și pentru bărbați se încadrează între 19 și 26 kg/m^2; la un IMC similar, femeile au mai multă grăsime corporală decât bărbații. Bazat pe date ale morbidității substanțiale, un IMC de 30 este folosit cel mai frecvent ca fiind un prag al obezității atât la bărbați, cât și la femei. Studiile epidemiologice la scară foarte largă au arătat că morbiditatea cardiovasculară, metabolică și canceroasă începe să crească (cu toate că într-un ritm lent) atunci când IMC ≥ 25, sugerând faptul că pragul inferior al obezității ar trebui coborât. Majoritatea specialiștilor folosesc termenul *supraponderal* (mai degrabă decât obez) pentru a descrie indivizii care au un IMC situat între 25 și 30. Un IMC între 25 și 30 ar trebui considerat ca având importanță medicală și necesitând asistență medicală, mai ales în prezența factorilor de risc ce sunt influențați de adipozitate, precum hipertensiunea arterială și intoleranța la glucoză.

De asemenea, distribuția țesutului adipos în diferite structuri anatomice are o implicație substanțială asupra morbidității. În mod specific, grăsimea intraabdominală sau abdominală subcutanată au mai multă importanță decât cea de la nivelul feselor sau al extremităților inferioare. Această distincție este mult mai ușor de realizat clinic prin raportul talie-șold, unde un raport > 0,9 la femei și > 1,0 la barbați este considerat anormal. Multe dintre cele mai importante complicații ale obezității, precum rezistența la insulină, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia și hiperandrogenismul la femei, sunt legate mai strâns de grăsimea intraabdominală și/sau grăsimea părții superioare a corpului decât de adipozitatea generală (Cap. 18). Mecanismul care stă la baza acestei asocieri este necunoscut, dar poate fi legat de faptul că adipocitele intraabdominale sunt mai active lipolitic decât cele din alte depozite. Eliberarea acizilor grași în circulația portală are reacții adverse metabolice, în special asupra ficatului. Dacă adipokinele sau citokinele secretate de adipocitele viscerale joacă un rol adițional în complicațiile sistemice ale obezității este încă o zonă supusă cercetărilor active.

PREVALENȚĂ

Datele oferite de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES – SUA) arată că procentul adulților americani obezi (IMC > 30) a crescut de la 14,5% (între anii 1976 și 1980) până la 30,5% (între anii 2007 și 2008). Între 2007 și 2008, dintre adulții americani

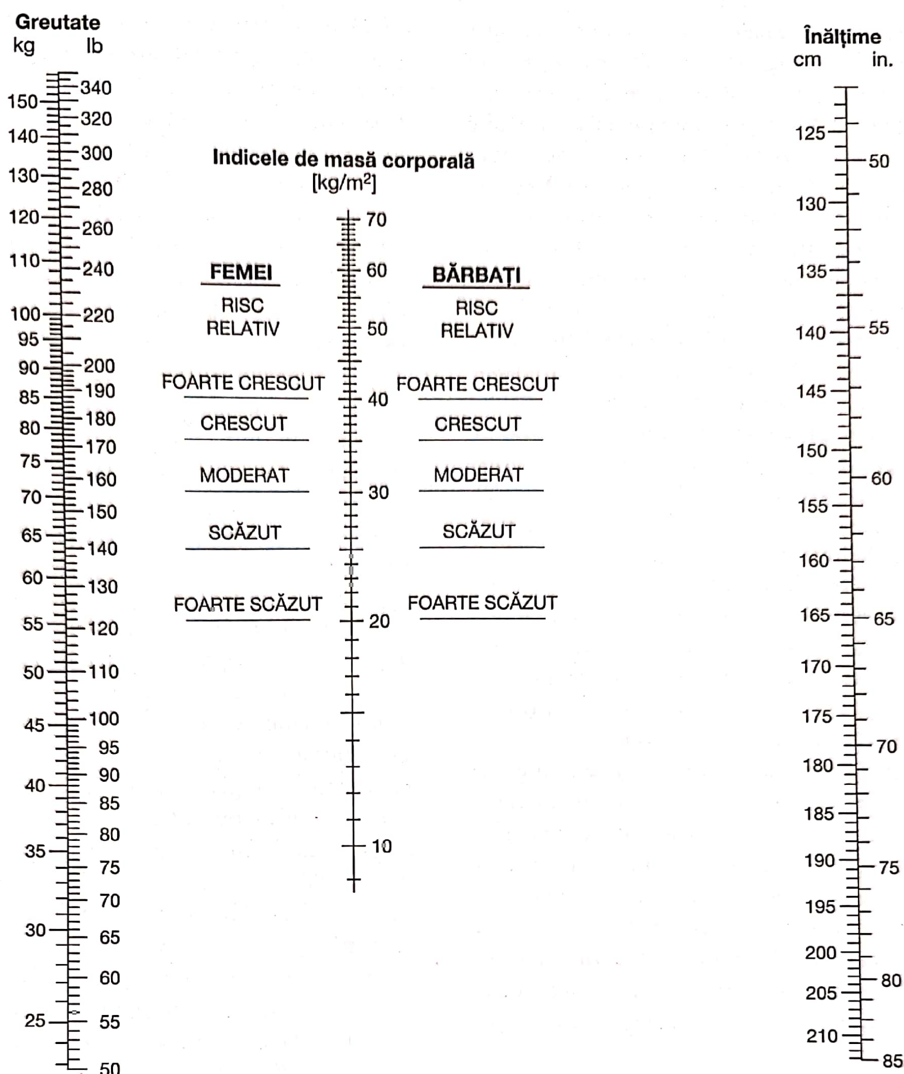


FIGURA 16-1

Nomogramă pentru determinarea indicelui de masă corporală. Pentru a utiliza această nomogramă plasați o riglă la nivelul greutății corporale (fără haine) în partea stângă a nomogramei și la nivelul înălțimii (măsurată fără pantofi) în partea dreaptă a nomogramei. Indicele de masă corporală este citit pe scala din mijlocul nomogramei. *(Copyright 1979, George A. Bray, MD.)*

cu vârsta ≥ 20 de ani, 68% sunt supraponderali (IMC > 25). Procentajul obezității morbide (IMC > 40) a crescut, de asemenea, și afectează 4,7% din populație. Prevalența în continuă creștere a obezității relevante din punct de vedere medical ridică o mare îngrijorare. Obezitatea este mai frecventă la femei, la persoanele cu stare economică precară, la persoanele de culoare și la hispanici; prevalența în rândul copiilor este de asemenea într-o continuă creștere îngrijorătoare.

REGLAREA FIZIOLOGICĂ A BALANȚEI ENERGETICE

Dovezi substanțiale sugerează faptul că masa corporală este influențată atât de sistemul endocrin, cât și de sistemul nervos, care, în final, au efecte asupra brațelor efectoare ale aportului și ale cheltuielilor energetice. Acest sistem de reglare complex este absolut necesar, pentru că până și mici dezechilibre între aport și cheltuieli energetice pot avea într-un final efecte considerabile asupra masei corporale. De exemplu, un dezechilibru pozitiv de numai 0,3% în decursul a 30 de ani va avea ca rezultat o creștere a masei corporale cu 9 kg. Această reglare rafinată a balanței energetice nu poate fi ușor monitorizată doar prin numărarea caloriilor în relație cu activitatea fizică. Mai degrabă, reglarea sau dereglarea masei corporale depinde de interacțiunea complexă a semnalelor hormonale și nervoase. Alterările unei mase corporale stabile prin supraalimentare forțată sau privare alimentară induc schimbări fiziologice care rezistă acestor perturbări: odată cu scăderea în greutate, apetitul crește și

cheltuielile energetice scad; odată cu supraalimentarea, apetitul scade și cheltuielile energetice cresc. Totuși, acest mecanism compensator eșuează frecvent, permițând dezvoltarea obezității atunci când există o abundență a aportului alimentar și o limitare a activității fizice. Un reglator major al acestor răspunsuri adaptative este leptina, un hormon derivat din adipocite, care acționează prin intermediul circuitelor cerebrale (predominant în hipotalamus) pentru a influența apetitul, cheltuielile energetice și funcția neuroendocrină (vezi mai jos).

Apetitul este influențat de o multitudine de factori integrați de către creier, cel mai important de către hipotalamus (**Fig. 16-2**). Semnalele care acționează asupra centrului hipotalamic includ aferențe neurale, hormoni și metaboliți. Semnalele vagale sunt deosebit de importante, aducând informații de la viscere (de exemplu, distensia intestinală). Semnalele hormonale includ leptina, insulina, cortizolul și peptidele intestinale. Printre cele din urmă se află și grelina, care este produsă în stomac și stimulează hrănirea, și peptidul YY (PYY) și colecistokinina, care sunt produse în intestinul subțire și trimit semnale creierului prin acțiune directă asupra centrilor de control hipotalamic și/sau prin nervul vag. Metaboliții, inclusiv glucoza, pot influența apetitul,un exemplu fiind efectul hipoglicemiei de a produce foame; totuși, glucoza nu este în mod normal un reglator important al apetitului. Aceste semnale diverse, hormonale, metabolice și nervoase, acționează influențând exprimarea și eliberarea diverselor peptide hipotalamice [de exemplu, neuropeptidul Y (NPY), peptidul legat de Agouti (AgRP), alfa-hormonul stimulator al melanocitelor (α-MSH) și hormonul de concentrare a melaninei (MCH)] care sunt integrate in circuitele de semnalizare serotoninergice, catecolaminergice, endocanabinoide și opioide. Factorii psihologici și culturali

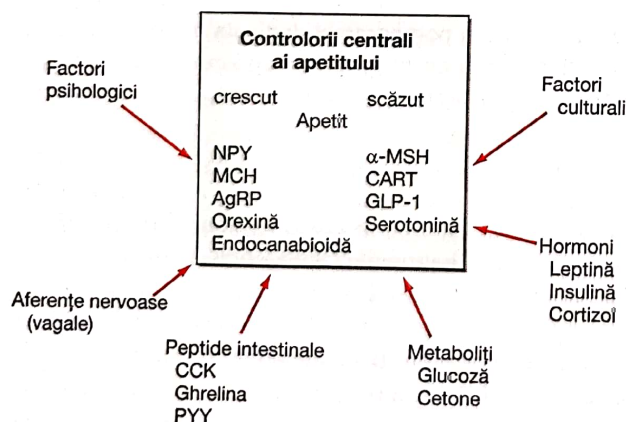


FIGURA 16-2
Factorii care reglează apetitul prin efectele asupra circuitelor nervoase centrale. Sunt enumerați unii factori care cresc sau scad apetitul. AgRP, peptidul legat de Agouti; α-MSH, hormonul α-melanocitostimulator; CART, transcriptul reglat de cocaină și amfetamină; CCK, colecistokinină; GLP-1, peptidul-1 asemănător glucagonului; MCH, hormonul de concentrare a melaninei; NPY, neuropeptidul Y.

joacă, de asemenea, un rol în exprimarea finală a apetitului. Cu excepția unor sindroame genetice rare care implică leptina, receptorul acesteia și sistemul melanocortinei, defectele specifice în această rețea complexă de control al apetitului ce influențează cazurile frecvente de obezitate nu sunt bine definite.

Cheltuielile energetice includ următoarele componente: (1) rata metabolismului bazal sau de repaus, (2) costul energetic al metabolizării și al stocării alimentelor, (3) efectul termic al exercițiului fizic și (4) termogeneza, care variază ca răspuns la aportul cronic de calorii (crește odată cu creșterea aportului). Rata metabolismului bazal este responsabilă pentru aproximativ 70% dintre cheltuielile energetice zilnice, în timp ce activitatea fizică contribuie cu 5-10%. Astfel, o componentă semnificativă a consumului energetic zilnic este fixă.

Modele genetice la șoareci de laborator au indicat faptul că mutații ale unor gene (de exemplu, deleția receptorului pentru insulină din țesutul adipos) protejează împotriva obezității, aparent prin creșterea cheltuielilor energetice. Termogeneza adaptativă are loc în *țesutul adipos brun* (TAB), care joacă un rol important în metabolismul energetic al multor mamifere. Spre deosebire de țesutul adipos alb, care este utilizat pentru a stoca energie sub formă de lipide, TAB cheltuiește energia stocată sub formă de căldură. O *proteină de decuplare* mitocondrială (UCP-1) din TAB disipează gradientul ionului de hidrogen în lanțul respirator oxidativ și eliberează energia sub formă de căldură. Activitatea metabolică a TAB este crescută de acțiunea centrală a leptinei prin sistemul nervos simpatic ce inervează puternic acest țesut. La rozătoare, deficiența TAB cauzează obezitate și diabet; stimularea TAB cu un agonist adrenergic specific (agonist beta 3) protejează împotriva obezității și a diabetului. Deși TAB există și la oameni (în special la nou-născuți) și deși rolul său fiziologic nu este încă stabilit, identificarea de TAB funcțional la adulți utilizând PET a crescut interesul pentru implicațiile acestui țesut în patogeneza și tratamentul obezității.

ADIPOCITELE ȘI ȚESUTUL ADIPOS

Țesutul adipos este format din celule adipoase care stochează lipide și o componentă stromală/vasculară în care se află celule precum preadipocite și macrofage. Masa adipoasă crește atât prin dilatarea celulelor adipoase prin depunerea lipidelor, cât și prin creșterea numărului de adipocite. Țesutul adipos la obezi este, de asemenea, caracterizat printr-un număr crescut de macrofage infiltrative. Procesul prin care adipocitele derivă din preadipocite mezenchimale include o serie bine orchestrată de pași de diferențiere mediați de o cascadă de factori de transcripție specifici. Unul dintre factorii-cheie de transcripție este *receptorul gamma activat de proliferarea peroxizomilor* (PPARγ), un receptor nuclear care se leagă de medicamentele insulino-sensibile din clasa tiazolidindionelor, folosite în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (Cap. 19).

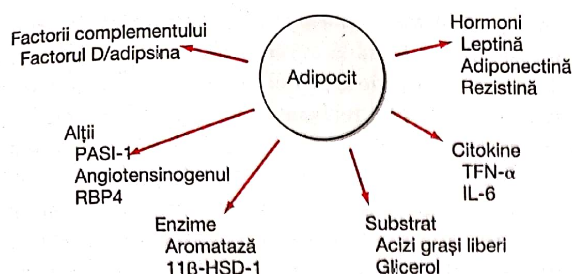


FIGURA 16-3
Factorii eliberați de adipocit care afectează țesuturile periferice. PAI, inhibitor-activatorul plasminogenului; RBP4, proteina care leagă retinolul; TNF, factorul de necroză tumorală.

Deși în general adipocitul a fost considerat un depozit al grăsimii, el este de asemenea o celulă endocrină care eliberează numeroase moleculele (**Fig. 16-3**), cum ar fi hormonul care reglează balanța energetică - leptina, citokine precum factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) și interleukina 6 (IL6), factori ai complementului precum factorul D (cunoscut și sub numele de *adipsină*), factori protrombotici precum inhibitorul activatorului de plasminogen I și o componentă a sistemului de reglare a presiunii sangvine – angiotensinogenul. Adiponectina - o proteină care derivă din adipocite, al cărui nivel este redus în obezitate, crește sensibilitatea la insulină și oxidare lipidică, și are efecte protectoare asupra sistemului vascular, în timp ce rezistina și RBP4, ale căror valori sunt crescute în obezitate, pot induce rezistența la insulină. Acești factori, și alții încă neidentificați, joacă un rol în fiziologia homeostaziei lipidice, sensibilitatea la insulină, controlul presiunii sangvine, coagulare și sănătatea vasculară, și sunt susceptibili de a contribui la patologia legată de obezitate.

ETIOLOGIA OBEZITĂȚII

Deși căile moleculare de reglare a balanței energetice încep să fie cunoscute, cauzele obezității rămân evazive. În parte, aceasta este dovada că obezitatea reprezintă, de fapt, un grup heterogen de tulburări. La un anumit nivel, fiziopatologia obezității pare simplă: un exces cronic al aportului de nutrimente în strânsă legatură cu cheltuielile energetice. Totuși, datorită complexității sistemului neuroendocrin și metabolic care reglează aportul, stocarea și consumul de energie, de-a lungul timpului au fost dificil de cuantificat toți parametrii relevanți (de exemplu, aportul alimentar și cheltuielile energetice) la subiecții umani.

Rolul genelor versus mediu

Obezitatea este adeseori întâlnită în cadrul unei familii și moștenirea masei corporale este similară cu cea pentru înălțime. Ereditatea este de obicei non-mendeliană; totuși, este dificil de diferențiat rolul genelor de cel al factorilor de mediu. Copiii adoptați seamănă mai îndeaproape cu părinții biologici în ceea ce privește obezitatea, acest fapt oferind un sprijin puternic influenței genetice. De asemenea, gemenii identici prezintă IMC-uri similare când au fost crescuți atât împreună, cât și separat, iar IMC-urile lor sunt mult mai strâns corelate decât cele ale gemenilor dizigoți. Aceste efecte genetice par a fi legate atât de aportul, cât și de consumul de energie.

Oricare ar fi rolul genelor, este foarte clar faptul că mediul înconjurător joacă un rol esențial în obezitate, dovada acestui fapt fiind foametea care previne obezitatea chiar și la cel mai predispus individ. În plus, recenta creștere a prevalenței obezității în SUA este mult prea rapidă pentru a fi cauzată de o schimbare în fondul comun genetic. Fără niciun dubiu, genele influențează susceptibilitatea la obezitate ca răspuns la diete specifice și disponibilitatea nutrițională. De asemenea, și factorii culturali sunt importanți - aceștia se leagă atât de compoziția și disponibilitatea unei diete, cât și de schimbări ale nivelului de activitate fizică. În societățile industrializate, obezitatea este mai frecventă la femeile cu statut economic scăzut în timp ce în țările subdezvoltate, femeile mai înstărite sunt mai des obeze. La copii, obezitatea se corelează până la un anumit nivel cu timpul petrecut în fața televizorului. Deși rolul compoziției unei diete în obezitate continuă să genereze controverse, se pare că dietele bogate în grăsimi ar încuraja obezitatea, mai ales atunci când sunt combinate cu diete bogate în carbohidrați simpli, care se absorb rapid.

Factorii de mediu adiționali ar putea contribui la creșterea prevalenței obezității. Atât corelațiile epidemiologice, cât și datele experimentale sugerează faptul că privarea de somn duce la obezitate. Foarte dificil de suportat la oameni sunt schimbările florei intestinale care au capacitatea de a altera balanța energetică și pot juca un rol în infecțiile virale obezogenice.

Sindroame genetice specifice

De mai mulți ani este cunoscut faptul că la rozătoare obezitatea este cauzată de un număr de mutații distincte distribuite în genom. Majoritatea acestor mutații ale unei singure gene cauzează hiperfagie și diminuarea consumului energetic, sugerând existența unei legături fiziologice între acești doi parametri ai homeostaziei energetice. Identificarea mutației genei *ob* la șoarecii genetic obezi (ob/ob) a fost o mare descoperire în domeniu. Șoarecele ob/ob dezvoltă obezitate gravă, rezistență la insulină și hiperfagie, precum și un metabolism ineficient (se îngrașă chiar și atunci când are același aport alimentar ca și șoarecii slabi). Produsul genei *ob* este leptina, derivat din cuvântul grecesc *leptos*, care înseamnă slab. Leptina este secretată de adipocite și acționează în primul rând prin hipotalamus. Nivelul ei de producere furnizează un index al rezervelor de energie adipocitare (**Fig. 16-4**). Niveluri crescute de leptină scad aportul alimentar și cresc consumul de energie. Altă mutație descoperită la șoareci, db/db, care este rezistentă la leptină, este de fapt o mutație a receptorului

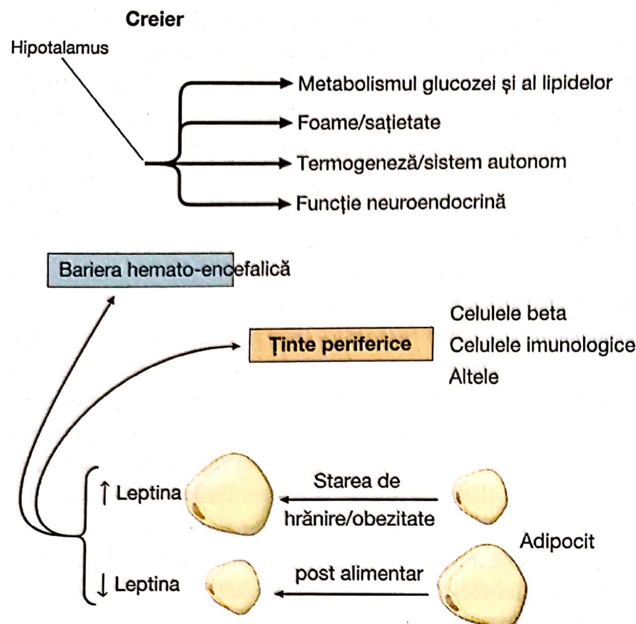


FIGURA 16-4

Sistemul fiziologic reglat prin leptină. Creșterea sau scăderea nivelului de leptină influențează prin intermediul hipotalamusului apetitul, consumul de energie și funcția neuroendocrină, și anumite sisteme (de exemplu, sistemul imunitar) prin intermediul zonelor periferice.

pentru leptină și determină un sindrom similar. Gena *ob* este prezentă la oameni și este exprimată, de asemenea, prin grăsime. În cazul mai multor familii care suferă de obezitate morbidă, declanșată la o vârstă tânără, au fost descrise mutații inactivatoare ale leptinei sau ale receptorului acesteia, demonstrând astfel relevanța biologică a leptinei la oameni. La acești indivizi, obezitatea apare la scurt timp după naștere, este severă și acompaniată de anomalii neuroendocrine. Cel mai important exemplu este hipogonadismul hipogonadotropic care este rezolvat prin substituția leptinei. Hipotiroidismul de cauză centrală și retardul de creștere se întâlnesc la șoarecii studiați, dar apariția la oameni este mai puțin clară. În acest moment nu există dovezi care să sugereze că mutațiile genelor leptinei sau ale receptorului acesteia joacă un rol proeminent în formele comune de obezitate.

Și mutațiile altor gene cauzează obezitate severă la oameni (Tabel 16-1); fiecare dintre aceste sindroame este rar. Mutația genei care codifică proopiomelanocortina (POMC) cauzează obezitate severă prin eșecul sintetizării α-MSH, un neuropeptid cheie care inhibă apetitul la nivelul hipotalamusului. Absența POMC determină insuficiență secundară a glandelor suprarenale din cauza absenței hormonului adrenocorticotropic (ACTH), paloare tegumentară și păr roșu din cauza absenței de α-MSH. Mutațiile proenzimei convertazei 1 (PC-1) sunt bănuite a fi responsabile de apariția obezității prin prevenirea sintezei de α-MSH din precursorul său POMC. α-MSH se leagă de receptorul pentru melanocortina de tip 4 (MC4R), un receptor hipotalamic cheie care inhibă apetitul. Mutațiile heterozigote care determină pierderea funcției acestui receptor sunt responsabile de 5% dintre cazurile de obezitate severă. Aceste cinci defecte genetice definesc o cale prin care

TABELUL 16-1

UNELE GENE ALE OBEZITĂȚII LA OAMENI ȘI ȘOARECI

GENA	PRODUSUL GENEI	MECANISMUL OBEZITĂȚII	LA OAMENI	LA ȘOARECI
Lep (*ob*)	Leptină, un hormon derivat din grăsime	Mutația împiedică leptina să dea semnalul de sațietate; creierul percepe înfometarea	Da	Da
LepR (*db*)	Receptorul pentru leptină	La fel ca mai sus	Da	Da
POMC	Proopiomelanocortină, un precursor al unor hormoni și neuropeptide	Mutația împiedică sinteza hormonului melanocito-stimulator (MSH), un semnal de sațietate	Da	Da
MC4R	Receptorul tip 4 pentru MSH	Mutația împiedică receptarea semnalului de sațietate de la MSH	Da	Da
AgRP	Peptidul legat de Agouti, un neuropeptid exprimat în hipotalamus	Hiperexpresia inhibă semnalul prin *MC4R*	Nu	Da
PC-1	Prohormonul convertazei 1, o enzimă de procesare	Mutația împiedică sinteza neuropeptidului, probabil MSH	Da	Nu
Fat	Carboxipeptidaza, o enzimă de procesare	La fel ca mai sus	Nu	Da
Tub	Tub, o proteină hipotalamică a cărei funcție este necunoscută	Disfuncție hipotalamică	Nu	Da
TrkB	TrkB, un receptor neurotrofinic	Hiperfagie din cauza unui defect hipotalamic necaracterizat	Da	Da

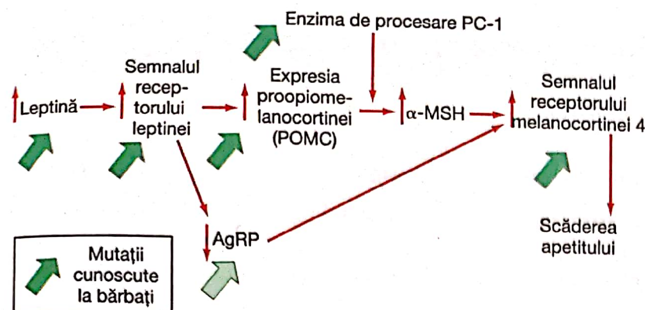


FIGURA 16-5

Calea centrală prin care leptina reglează apetitul și greutatea corporală. Leptina trimite semnale prin proopiomelanocortină (POMC) neuronilor din hipotalamus pentru a induce o producție crescută de hormon α-melanocito-stimulator (α-MSH), necesitând enzima procesatoare PC-1 (proenzima convertazei 1). α-MSH acționează ca un agonist asupra receptorilor melanocortinei 4 pentru a inhiba apetitul, iar neuropeptidul AgRP (peptidul legat de Agouti) acționează ca un antagonist al acestor receptori. Mutațiile care cauzează obezitate la om sunt indicate de săgețile verzi groase.

leptina (prin stimularea POMC și creșterea nivelului de α-MSH) restricționează aportul alimentar și limitează greutatea (**Fig. 16-5**). Rezultatele studiilor asupra genomului pentru identificarea locilor responsabili pentru obezitate în populația generală au fost până acum dezamăgitoare. Au fost identificați peste 10 astfel de loci legați de obezitate, dar ei reprezintă mai puțin de 3% dintre variațiile interindividuale ale IMC. Cea mai replicată este gena FTO, a cărei funcție nu este cunoscută, dar ca și alți candidați descriși recent, este exprimată în creier. Deoarece ereditatea obezității este estimată la 40-70%, este posibil să existe mult mai mulți astfel de loci încă neidentificați.

În plus față de aceste gene ale obezității umane, studiile efectuate asupra rozătoarelor dezvăluie alți câțiva candidați moleculari ai medierii hipotalamice în obezitate sau normoponderalitate. Gena *tub* codifică un peptid hipotalamic cu funcții necunoscute; mutația acestei gene produce obezitate cu debut întârziat. Gena *fat* codifică enzima carboxipeptidaza E, care procesează peptide; mutațiile acestei gene pot cauza obezitate prin întreruperea producției unuia sau a mai multor neuropeptide. AgRP este coexprimat împreună cu NPY în neuronii nucleului arcuat. AgRP antagonizează acțiunea α-MSH asupra receptorilor MC4, iar supraexprimarea AgRP cauzează obezitate. În contrast, un șoarece cu deficiență de MCH, a cărei administrare crește apetitul, este slab.

Un număr de sindroame umane complexe cu ereditate bine definită sunt asociate cu obezitatea (**Tabel 16-2**). Deși gene specifice nu sunt definite în prezent, identificarea clară a acestora va îmbunătăți înțelegerea formelor mai comune ale obezității. În sindromul Prader-Willi, o afecțiune multigenică de neurodezvoltare, obezitatea este asociată cu statură mică, mâini și picioare cu dimensiuni reduse, retard mintal, hipogonadism hipogonadotropic, hipotonie, gură în formă de pește și hiperfagie. Majoritatea pacienților suferă de o deleție în zona cromozomială 15q11-13 și exprimarea redusă a proteinei de semnalizare, necdina, ar putea fi o cauză importantă a dezvoltării hipotalamice imperfecte întâlnite în acest sindrom. Sindromul Bardet-Biedl (BBS) este o tulburare genetică heterogenă, caracterizată prin obezitate, retard mintal, retinită pigmetară, diabet zaharat, malformații renale și cardiace, polidactilie și hipogonadism hipogonadotropic. Au fost identificați cel puțin 12 loci genetici, majoritatea proteinelor codificate formează două complexe multiproteice care sunt implicate în funcția ciliară și în transportul intracelular la nivelul microtubulilor. Cercetările recente sugerează că aceste mutații pot afecta receptorul pentru leptină din neuronii hipotalamici, determinând rezistența la leptină.

Alte sindroame specifice asociate cu obezitatea

Sindromul Cushing

Deși prezintă în mod normal obezitate centrală, hipertensiune arterială și intoleranță la glucoză pacienților obezi le lipsesc alte semne specifice sidromului Cushing (Cap. 5). Cu toate acestea, este adesea luat în considerare un diagnostic potențial de sindrom Cushing. În obezitatea comună, producția de cortizol și metaboliții urinari (17OH) poate fi crescută. Spre deosebire de sindromul Cushing, nivelurile de cortizol urinar și sangvin, atât bazale, cât și ca răspuns la stimularea cu hormon de eliberare a corticotropinei (CRH) sau ACTH sunt normale; testul nocturn la supresia cu 1 mg de dexametazonă este normal în 90% dintre cazuri, iar în restul de 10% dintre cazuri acesta este normal la un test standard de suprimare cu niveluri mici de dexametazonă pe parcursul a 2 zile. Obezitatea se poate asocia cu reactivarea locală excesivă a cortizolului în țesutul adipos de către 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza 1, o enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol.

Hipotiroidismul

Deși este o cauză rară de obezitate, posibilitatea existenței unui hipotiroidism trebuie luată în considerare. Hipotiroidismul este ușor de exclus prin măsurarea nivelului de hormon stimulator al tiroidei (TSH). O mare parte din creșterea în greutate atribuită hipotiroidismului este cauzată de fapt de mixedem (Cap. 4).

Insulinomul

Pacienții cu insulinom cresc în greutate ca rezultat al supraalimentării necesare evitării simptomelor hipoglicemiei (Cap. 20). Substratul crescut și nivelurile mari de insulină facilitează stocarea energiei în țesutul adipos. Acest lucru se poate observa la unii dintre pacienți, dar în general este subtil exprimat.

Craniofaringiomul și alte boli hipotalamice

Disfuncția hipotalamică a sistemelor care controlează senzația de sațietate, foame și consumul energetic, întâlnită

TABELUL 16-2

COMPARAȚIE ÎNTRE SINDROAMELE OBEZITĂȚII – HIPOGONADISM ȘI RETARD MINTAL

	SINDROM				
CARACTERISTICĂ	PRADER-WILLI	LAURENCE-MOON-BIEDL	AHLSTROM	COHEN	CARPENTER
Ereditate	Sporadică; 2/3 au defectul	Autozomal recesiv	Autozomal recesiv	Probabil autozomal recesiv	Autozomal recesiv
Statură	Mică	Normală; rareori mică	Normală; rareori mică	Înalt sau scund	Normală
Obezitate	Generalizată Moderată până la severă Debut 1-3 ani	Generalizată Debut precoce, 1-2 ani	La nivelul trunchiului Debut precoce, 2-5 ani	La nivelul trunchiului Copilăria mijlocie, 5 ani	La nivelul trunchiului, gluteală
Craniofacial	Diametru bifrontal îngustat Ochi migdalați Strabism Gură în forma literei V Boltă palatină foarte arcuită	Fără semnificație	Fără semnificație	Rădăcina nasului largă Palat arcuit Gură deschisă Depresiune infranazală scurtă	Acrocefalie Rădăcina nasului plată Boltă palatină foarte arcuită
Membre	Mâini și picioare de dimensiuni mici Hipotonie	Polidactilie	Fără anomalii	Hipotonie Mâini și picioare de dimensiuni mici	Polidactilie Sindactilie Genu valgum
Status reproductiv	1° Hipogonadism	1° Hipogonadism	Hipogonadism la sexul masculin	Funcție gonadală normală sau hipogonadism hipogonadotropic	2° Hipogonadism
Alte caracteristici	Hipoplazie de smalț dentar Hiperfagie Crize de furie Rinolalie			Urechi displazice Pubertate întârziată	
Retard mintal	Ușor până la moderat		Inteligență normală	Ușor	Ușor

în tumori, traumatisme sau inflamație, poate cauza obezitate de diverse grade (Cap. 2). Identificarea unei baze anatomice discrete în aceste cazuri este rar întâlnită. Disfuncția hipotalamică insesizabilă este probabil o cauză mult mai comună de obezitate decât putem noi demonstra imagistic astăzi. Hormonul de creștere (GH), care exercită activitate lipolitică, este scăzut în obezitate și crește odată cu pierderea în greutate. În pofida nivelurilor scăzute de GH, producția factorului de creștere asemănător insulinei (IGF)-I (somatomedina) este normală, sugerând faptul că supresia GH este un răspuns compensator la creșterea rezervei nutriționale.

Fiziopatologia obezității comune

Obezitatea poate fi rezultatul creșterii aportului energetic, al scăderii consumului energetic sau al combinației acestor factori. Astfel, pentru a identifica etiologia obezității ar trebui măsurați acești doi parametri. Totuși, este aproape imposibil de măsurat direct și exact aportul de energie la o persoană normoponderală și cu atât mai greu la o persoană obeză, pentru că declară un aport mai scăzut decât în realitate. Măsurarea consumului energetic cronic se poate realiza utilizând apa dublu marcată sau camerele metabolice. La subiecții normoponderali aportul energetic este egal cu consumul. Astfel, se poate evalua aportul energetic la un individ. Nivelul consumului de energie diferă la persoanele cu obezitate definită în funcție de perioadele în care pierd sau câștigă în greutate sau de statusul pre- sau postobezitate. Studiile care ignoră acest fenomen sunt greu de interpretat.

Interesul în ceea ce privește conceptul de „punct de setare" pentru greutatea corporală este în continuă creștere. Această idee este susținută de mecanisme fiziologice centrate pe un sistem senzitiv din țesutul adipos care reflectă depozitele de grăsime și un receptor – „adipostat"- care se afla în centrii hipotalamici. Atunci când depozitele de

grăsime sunt scăzute, semnalul adipostatului este scăzut și hipotalamusul răspunde prin stimularea senzației de foame și scăderea consumului pentru a conserva energia. Când depozitele de grăsime sunt abundente, semnalul este crescut, iar hipotalamusul răspunde prin scăderea senzației de foame și prin creșterea consumului energetic. Recenta descoperire a genei *ob*, al cărei produs este leptina, și a genei *db*, al cărei produs este receptorul pentru leptină, furnizează elemente moleculare importante ale bazei acestui concept fiziologic (vezi subcapitolul „Sindroame genetice specifice").

Care este statusul aportului alimentar în obezitate? (Mănâncă obezii mai mult decât persoanele normoponderale?)

Această întrebare a generat multe controverse determinate, în mare parte, de dificultățile tehnice de a măsura exact aportul alimentar. Mulți indivizi obezi cred că mănâncă foarte puțin, iar această afirmație a fost des sprijinită de chestionarele asupra aportului alimentar. Totuși, este acum stabilit faptul că consumul energetic crește pe măsură ce oamenii devin hiperponderali, în primul rând din cauza faptului că masa de țesut activ metabolic crește odată cu obezitatea. Date fiind legile termodinamicii, o persoană obeză ar trebui să mănânce mai mult decât una slabă pentru a-și menține masa corporală crescută. Se poate totuși ca o persoană predispusă la obezitate să aibă capacitatea de a deveni obeză inițial fără o creștere absolută a aportului caloric.

Care este statusul consumului de energie în obezitate?

Consumul mediu zilnic de energie al unei persoane obeze este mai mare decât al unui normoponderal atunci când este măsurat la o greutate stabilă. Cu toate acestea, consumul energetic scade direct proporțional cu reducerea greutății, în mare parte din cauza scăderii masei corporale și a activității nervilor simpatici. Când se ajunge la o greutate aproape de normal și se menține această greutate pentru o perioadă considerabilă de timp, unii indivizi prezintă un consum energetic mai mic decât unii normoponderali. Există tendința celor care au fost obezi în copilărie să aibă un consum energetic mai mic decât cei ce rămân normoponderali pe toata durata vieții.

Baza fiziologică a variațiilor consumului de energie (la o greutate și un nivel al aportului energetic date) este încă necunoscută. O mutație a receptorului uman β_3-adrenergic ar putea fi asociată cu un risc crescut pentru dezvoltarea obezității și/sau a rezistenței la insulină la unii (dar nu toți) indivizi.

O componentă nou descrisă a termogenezei, numită *termogeneza nelegată de activitatea fizică* (NEAT), a fost legată de obezitate. Termogeneza acompaniază efortul fizic, altul decât cel volitiv, precum activitățile de zi cu zi, agitația psihomotorie, contracția musculară spontană și menținerea posturii. NEAT este responsabil de aproape două treimi din consumul energetic zilnic în condiții de supraalimentare. Variațiile largi ale depozitelor adipoase la indivizii supraalimentați pot fi prezise de gradul de răspuns al NEAT. Baza moleculară și reglarea NEAT sunt necunoscute.

Leptina în obezitatea tipică

Majoritatea persoanelor obeze au niveluri crescute de leptină, însă nu suferă de mutații ale acesteia sau ale receptorului său. Prin urmare, acestea par să prezinte o formă de „rezistență la leptină". Datele care sugerează faptul că unii indivizi produc mai puțină leptină raportată la unitatea de masă adipoasă sau că suferă de o formă de deficiență a leptinei care îi predispune la obezitate sunt în prezent contradictorii. Mecanismul rezistenței la leptină și ideea de a fi combătut prin creșterea nivelurilor de leptină nu sunt încă stabilite. Unele date sugerează că leptina nu poate, de fapt, să treacă de bariera hemato-encefalică odată cu creșterea nivelurilor sale. Se pare, bazat pe studiile pe animale, că inhibitorii semnalului leptinei, precum SOCS3 și PTP1b, sunt implicați în statusul de rezistență la leptină.

CONSECINȚELE PATOLOGICE ALE OBEZITĂȚII

(Vezi, de asemenea, Cap. 17) Obezitatea are efecte adverse majore asupra sănătății. Se asociază cu o creștere a mortalității, riscul de deces de toate cauzele fiind mai mare cu 50-100% în comparație cu indivizii normoponderali, în mare parte din cauza afectării cardiovasculare. În Statele Unite obezitatea și supraponderalitatea reprezintă a doua cauză de deces care poate fi prevenit, fiind responsabile de 300 000 de decese anual. Rata mortalității crește direct proporțional cu creșterea obezității, mai ales atunci când obezitatea este asociată cu creșterea grăsimii intraabdominale (vezi subcapitolul „Definiție și măsurători"). Speranța de viață a unui individ obez moderat poate fi scurtată cu 2-5 ani și un individ cu vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani cu un IMC > 45 poate pierde aproximativ 13 ani din viață. Se presupune că nivelul în care obezitatea afectează un anumit organ este influențat de susceptibilitatea genetică ce variază în rândul unei populații.

Rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip 2

Hiperinsulinemia și rezistența la insulină sunt caracteristici universale ale obezității, cresc direct propoțional cu câștigul în greutate și scad odată cu scăderea în greutate. Rezistența la insulină este mai strâns legată de grăsimea intraabdominală decât de adipozitatea din alte depozite. Legăturile moleculare între obezitate și rezistența la insulină în țesutul adipos, mușchi și ficat, au fost cercetate timp îndelungat. Factorii majori includ: (1) insulina, prin scăderea activității receptorului, (2) acizii grași liberi, care sunt crescuți și afectează activitatea insulinei, (3) acumularea intracelulară de lipide și (4) numeroase peptide circulante produse de adipocite, precum citokinele TNF-α și IL-6, RBP4 și „adipokinele" adiponectină și rezistină, care

grăsime sunt scăzute, semnalul adipostatului este scăzut și hipotalamusul răspunde prin stimularea senzației de foame și scăderea consumului pentru a conserva energia. Când depozitele de grăsime sunt abundente, semnalul este crescut, iar hipotalamusul răspunde prin scăderea senzației de foame și prin creșterea consumului energetic. Recenta descoperire a genei *ob*, al cărei produs este leptina, și a genei *db*, al cărei produs este receptorul pentru leptină, furnizează elemente moleculare importante ale bazei acestui concept fiziologic (vezi subcapitolul „Sindroame genetice specifice").

Care este statusul aportului alimentar în obezitate? (Mănâncă obezii mai mult decât persoanele normoponderale?)

Această întrebare a generat multe controverse determinate, în mare parte, de dificultățile tehnice de a măsura exact aportul alimentar. Mulți indivizi obezi cred că mănâncă foarte puțin, iar această afirmație a fost des sprijinită de chestionarele asupra aportului alimentar. Totuși, este acum stabilit faptul că consumul energetic crește pe măsură ce oamenii devin hiperponderali, în primul rând din cauza faptului că masa de țesut activ metabolic crește odată cu obezitatea. Date fiind legile termodinamicii, o persoană obeză ar trebui să mănânce mai mult decât una slabă pentru a-și menține masa corporală crescută. Se poate totuși ca o persoană predispusă la obezitate să aibă capacitatea de a deveni obeză inițial fără o creștere absolută a aportului caloric.

Care este statusul consumului de energie în obezitate?

Consumul mediu zilnic de energie al unei persoane obeze este mai mare decât al unui normoponderal atunci când este măsurat la o greutate stabilă. Cu toate acestea, consumul energetic scade direct proporțional cu reducerea greutății, în mare parte din cauza scăderii masei corporale și a activității nervilor simpatici. Când se ajunge la o greutate aproape de normal și se menține această greutate pentru o perioadă considerabilă de timp, unii indivizi prezintă un consum energetic mai mic decât unii normoponderali. Există tendința celor care au fost obezi în copilărie să aibă un consum energetic mai mic decât cei ce rămân normoponderali pe toata durata vieții.

Baza fiziologică a variațiilor consumului de energie (la o greutate și un nivel al aportului energetic date) este încă necunoscută. O mutație a receptorului uman β_3-adrenergic ar putea fi asociată cu un risc crescut pentru dezvoltarea obezității și/sau a rezistenței la insulină la unii (dar nu la toți) indivizi.

O componentă nou descrisă a termogenezei, numită *termogeneza nelegată de activitatea fizică* (NEAT), a fost legată de obezitate. Termogeneza acompaniază efortul fizic, altul decât cel volitiv, precum activitățile de zi cu zi, agitația psihomotorie, contracția musculară spontană și menținerea posturii. NEAT este responsabil de aproape două treimi din consumul energetic zilnic în condiții de supraalimentare. Variațiile largi ale depozitelor adipoase la indivizii supraalimentați pot fi prezise de gradul de răspuns al NEAT. Baza moleculară și reglarea NEAT sunt necunoscute.

Leptina în obezitatea tipică

Majoritatea persoanelor obeze au niveluri crescute de leptină, însă nu suferă de mutații ale acesteia sau ale receptorului său. Prin urmare, acestea par să prezinte o formă de „rezistență la leptină". Datele care sugerează faptul că unii indivizi produc mai puțină leptină raportată la unitatea de masă adipoasă sau că suferă de o formă de deficiență a leptinei care îi predispune la obezitate sunt în prezent contradictorii. Mecanismul rezistenței la leptină și ideea de a fi combătut prin creșterea nivelurilor de leptină nu sunt încă stabilite. Unele date sugerează că leptina nu poate, de fapt, să treacă de bariera hemato-encefalică odată cu creșterea nivelurilor sale. Se pare, bazat pe studiile pe animale, că inhibitorii semnalului leptinei, precum SOCS3 și PTP1b, sunt implicați în statusul de rezistență la leptină.

CONSECINȚELE PATOLOGICE ALE OBEZITĂȚII

(Vezi, de asemenea, Cap. 17) Obezitatea are efecte adverse majore asupra sănătății. Se asociază cu o creștere a mortalității, riscul de deces de toate cauzele fiind mai mare cu 50–100% în comparație cu indivizii normoponderali, în mare parte din cauza afectării cardiovasculare. În Statele Unite obezitatea și supraponderalitatea reprezintă a doua cauză de deces care poate fi prevenit, fiind responsabile de 300 000 de decese anual. Rata mortalității crește direct proporțional cu creșterea obezității, mai ales atunci când obezitatea este asociată cu creșterea grăsimii intraabdominale (vezi subcapitolul „Definiție și măsurători"). Speranța de viață a unui individ obez moderat poate fi scurtată cu 2–5 ani și un individ cu vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani cu un IMC > 45 poate pierde aproximativ 13 ani din viață. Se presupune că nivelul în care obezitatea afectează un anumit organ este influențat de susceptibilitatea genetică ce variază în rândul unei populații.

Rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip 2

Hiperinsulinemia și rezistența la insulină sunt caracteristici universale ale obezității, cresc direct propoțional cu câștigul în greutate și scad odată cu scăderea în greutate. Rezistența la insulină este mai strâns legată de grăsimea intraabdominală decât de adipozitatea din alte depozite. Legăturile moleculare între obezitate și rezistența la insulină în țesutul adipos, mușchi și ficat, au fost cercetate timp îndelungat. Factorii majori includ: (1) insulina, prin scăderea activității receptorului, (2) acizii grași liberi, care sunt crescuți și afectează activitatea insulinei, (3) acumularea intracelulară de lipide și (4) numeroase peptide circulante produse de adipocite, precum citokinele TNF-α și IL-6, RBP4 și „adipokinele" adiponectină și rezistină, care

au o expresie alterată în adipocitele obezilor și sunt capabile să modifice acțiunea insulinei. Mecanismele adiționale sunt inflamația legată de obezitate, incluzând infiltrația de macrofage în țesutul adipos, și inducerea răspunsului de stres la nivelul reticulului endoplasmatic, care determină apariția rezistenței celulelor la acțiunea insulinei. În pofida prevalenței rezistenței la insulină, majoritatea obezilor nu dezvoltă diabet, sugerând faptul că declanșarea acestei boli necesită interacțiunea dintre rezistența la insulină cauzată de obezitate și alți factori, precum secreția afectată de insulină (Cap. 19). Obezitatea este, totuși, un factor de risc major pentru diabet și aproximativ 80% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sunt obezi. Scăderea în greutate și exercițiul fizic, chiar și într-un grad modest, cresc sensibilitatea la insulină și deseori îmbunătățesc controlul glucozei la diabetici.

Tulburări de reproducere

Tulburările care afectează axa reproducerii sunt asociate cu obezitatea atât la femei, cât și la bărbați. Hipogonadismul masculin se asociază cu creșterea țesutului adipos, frecvent distribuit conform unui tipar mai specific genului feminin. La bărbații cu mai mult de 160% din greutatea ideală, testosteronul plasmatic și globulina care se leagă de hormonul sexual (SHBG) sunt adesea scăzute, iar nivelurile de estrogen (derivat din conversia androgenilor adrenali în țesut adipos) sunt crescute (Cap. 8). De asemenea, se poate întâlni și ginecomastia. Totuși, masculinizarea, libidoul, potența și spermatogeneza sunt conservate la majoritatea indivizilor. Testosteronul liber poate fi scăzut la indivizii cu obezitate morbidă atunci când masa corporală este de două ori mai mare decât greutatea ideală.

Obezitatea a fost asociată mult timp cu tulburări menstruale la femei, în special la cele cu obezitate a hemicorpului superior (Cap. 10). Cel mai adesea întâlnim creșterea producției de androgeni, SHBG scăzut și o creștere periferică a conversiei androgenilor în estrogen. Majoritatea femeilor obeze cu oligomenoree suferă de sindromul ovarului polichistic (SOPC), la care se asociază anovulație și hiperandrogenism ovarian; 40% dintre femeile cu SOPC sunt obeze. Majoritatea femeilor normoponderale care suferă de SOPC prezintă rezistență la insulină, sugerând că această stare metabolică și hiperinsulinemia sau o combinație a celor două sunt cauzatoare sau contribuie la fiziopatologia SOPC atât la normoponderale, cât și la obeze. La femeile obeze care prezintă SOPC, scăderea în greutate sau tratamentul cu medicamente care cresc sensibilitatea la insulină adesea normalizează menstrele. Această conversie crescută a androstendionului în estrogen, care se întâlnește mai frecvent la femeile cu obezitate a hemicorpului inferior, ar putea contribui la incidența crescută a cancerului uterin la femeile obeze aflate în postmenopauză.

Boala cardiovasculară

Studiul Framingham a dezvăluit faptul că obezitatea este un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare atât la femei, cât și la bărbați (inclusiv boala coronariană, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă congestivă). Raportul talie/șold ar putea fi un factor predictiv al acestor riscuri. Atunci când se adaugă și efectele hipertensiunii arteriale și ale intoleranței la glucoză, impactul advers al obezității este și mai evident. Efectul obezității asupra ratei mortalității la femei poate fi observat și la un IMC de numai 25. Obezitatea, în special abdominală, este asociată cu un profil lipidic aterogenic, cu niveluri crescute ale LDL-colesterolului, ale lipoproteinelor cu densitate foarte mică și ale trigliceridelor, și niveluri scăzute de HDL-colesterol și de adiponectină, o adipokină cu rol vascular protector (Cap. 21). Obezitatea este, de asemenea, asociată cu hipertensiunea arterială. Măsurarea presiunii sangvine la obezi necesită folosirea unui manșete de dimensiuni mai mari, pentru evitarea unei creșteri artificiale. Hipertensiunea indusă de obezitate este asociată cu rezistența periferică crescută și presiunea de pompă cardiacă, tonus simpatic periferic crescut, sensibilitate crescută la sare și retenția salină mediată de insulină; aceste modificări răspund adesea la pierderile minore în greutate.

Boala pulmonară

Obezitatea ar putea fi legată de mai multe tulburări pulmonare, precum complianță redusă a peretelui toracic, majorarea efortului respirator, rată ventilatorie pe minut crescută din cauza creșterii ratei metabolice și diminuarea capacității funcționale reziduale și a volumului expirator de rezervă. Obezitatea severă poate fi asociată cu apneea obstructivă în somn și cu „sindromul hipoventilației în obezitate" cu răspuns ventilator hipoxic și hipercapnic atenuat. Apneea în somn poate fi obstructivă (cea mai comună), centrală sau mixtă și se asociază cu hipertensiunea arterială. Scăderea în greutate cu 10-20 de kg îmbunătățește substanțial funcția pulmonară, ca și scăderea majoră în greutate după o operație restrictivă sau de bypass gastric. S-au înregistrat îmbunătățiri modeste la folosirea presiunii pozitive continue.

Bolile hepato-biliare

Obezitatea se asociază frecvent cu steatoza nealcoolică. Această infiltrație grasă hepatică poate progresa spre steatohepatită inflamatorie nealcoolică și, mai rar, către ciroză sau carcinom hepatocelular. S-a demonstrate că steatoza se ameliorează după scăderea în greutate, secundară dietei sau chirurgiei bariatrice. Mecanismele acestui fenomen nu sunt pe deplin cunoscute. De asemenea, obezitatea se asociază cu secreția biliară crescută de colesterol, suprasaturația bilei și o incidență crescută a calculilor biliari, în mod particular a celor formați din colesterol. La o persoană care are cu 50% mai mult decât greutatea ideală incidența calculilor biliari simptomatici crește de șase ori. În mod paradoxal, postul alimentar crește suprasaturația bilei prin micșorarea componentei fosfolipidice. Colecistita indusă de postul alimentar sever este una dintre complicațiile dietelor extreme.

Cancerul

Obezitatea la bărbați se asociază cu o mortalitate crescută prin cancer, incluzând cancerul de esofag, colon, rect, pancreas, ficat și prostată; la femei se asociază cu o incidență crescută a cancerului de vezică biliară, canale biliare, sân, endometru, col uterin și ovare. Unele dintre cancerele ovariene pot fi cauzate de creșterea ratei de conversie a androstendionului la estronă în țesutul adipos al pacientelor obeze. Alte legături posibile sunt hormonii (de exemplu, insulina, leptina, adiponectina și IGF-1) ale căror niveluri sunt legate de statusul nutrițional. S-a estimat că obezitatea este responsabilă pentru 14% dintre decese la bărbți și pentru 20% dintre decese la femei în Statele Unite.

Boli osoase, articulare și cutanate

Obezitatea se asociază cu un risc crescut pentru artroză, fără dubiu în parte din cauza traumatismului suferit prin adăugarea unei greutăți corporale neadecvate, ca și activării căilor inflamatorii care poate determina o patologie sinovială. Prevalența gutei ar putea fi de asemenea crescută. Printre bolile cutanate asociate cu obezitatea se numără și acanthosis nigricans care se manifestă prin pigmentarea și îngroșarea pliurilor cutanate ale gâtului, a coatelor și a spațiilor interfalangiene dorsale. Acanthosisul reflectă severitatea rezistenței subiacente la insulină și se ameliorează odată cu pierderea în greutate. Friabilitatea cutanată poate fi crescută, în special la nivelul pliurilor, sporind riscul de infestații fungice. În final, staza venoasă este crescută la obezi.



CAPITOLUL 17

EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL OBEZITĂȚII

Robert F. Kushner

Peste 66% dintre adulții din Statele Unite sunt încadrați ca fiind supraponderali sau obezi, iar prevalența obezității crește rapid în majoritatea țărilor industrializate, ca și în rândul copiilor și al adolescenților, ceea ce arată că tendințele actuale se vor accelera pe parcursul timpului. Obezitatea se asociază cu un risc crescut de afecțiuni cardiace, inclusiv hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, artroză și unele neoplasme. Astfel, este important ca medicii să identifice, să evalueze și să trateze pacienții pentru obezitate și comorbiditățile asociate.

EVALUARE

Toți pacienții trebuie evaluați de către medici pentru obezitate, consiliați intens și acolo unde este necesar trebuie intervenit prin modificări ale comportamentului pentru a promova o scădere ponderală de durată. Principalii cinci pași în evaluarea obezității sunt următorii: (1) anamneză axată pe obezitate, (2) examen fizic pentru a determina gradul și tipul obezității, (3) comorbiditățile asociate, (4) nivelul condiției fizice și (5) disponibilitatea pacientului de a adopta modificările stilului de viață.

Anamneza axată pe obezitate

Informațiile rezultate din anamneză ar trebui să răspundă la următoarele întrebări:

- Ce factori contribuie la obezitatea pacientului?
- Cum afectează obezitatea sănătatea pacientului?
- Care este nivelul de risc al pacientului în urma obezității?
- Care sunt așteptările și scopul pacientului?
- Este pacientul motivat să înceapă un program de management al greutății?
- De ce fel de ajutor are nevoie pacientul?

Deși majoritatea cazurilor de obezitate poate fi atribuită trăsăturilor comportamentale care afectează dieta și tipul activității fizice, anamneza poate să sugereze cauze secundare care impun o evaluare ulterioară. Afecțiunile care trebuie luate în considerare sunt: sindromul ovarelor polichistice, hipotiroidismul, sindromul Cushing și afecțiunile hipotalamusului. Trebuie avută în vedere și creșterea în greutate de cauză medicamentoasă. Cauzele frecvente includ tratamentul diabetului (insulină, sulfonilureice, tiazolidindione); hormonii steroizi; agenții psihotropi; stabilizatori ai dispoziției (litiu); antidepresive (triciclice, inhibitorii monoaminoxidazei, paroxetin, mirtazepam); și medicamentele anticonvulsivante (valproat, gabapentin, carbamazepină). Alte medicamente precum antiinflamatoarele nesteroidiene și blocantele canalelor de calciu pot cauza edem periferic, dar nu cresc țesutul adipos al corpului.

Structura curentă a dietei și a activității fizice poate evidenția factori care conduc la dezvoltarea obezității, pe lângă identificarea comportamentelor care vor fi ținta tratamentului. Acest tip de informații aduse de anamneză se obțin cel mai bine prin combinația dintre un chestionar și un interviu.

IMC și circumferința taliei

Trei măsurători antropometrice cheie sunt importante pentru a evalua gradul obezității: înălțimea, greutatea și circumferința taliei. Indexul de masă corporală (IMC), calculat ca fiind greutatea (kg)/înălțime (m)^2, sau greutate (lbs)/ înălțime (inchi)^2 x 703, este folosit pentru a clasifica statusul greutății și riscul de boală (Tabelele 17-1 și 17-2). IMC este folosit deoarece oferă o estimare a țesutului adipos și este legat de riscul de îmbolnăvire. Pentru regiunea Asia-Pacific a fost propus un prag mai mic al IMC pentru supraponderalitate și obezitate, deoarece populația pare a fi la risc de a avea anomalii ale glucozei și ale lipidelor la o greutate corporală mică.

Grăsimea abdominală în exces, evaluată prin măsurarea circumferinței taliei sau raportul talie-coapsă, este asociată independent cu un risc mai mare de a dezvolta diabet zaharat și boli cardiovasculare. Măsurarea circumferinței taliei reprezintă un surogat pentru țesutul adipos visceral și trebuie efectuată în plan orizontal, deasupra crestei iliace (Tabelul 17-3).

TABELUL 17-1

TABELUL INDEXULUI MASEI CORPORALE (IMC)

IMC	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
ÎNĂLȚIME (CM)									GREUTATE (KG)								
147	41,5	43,5	45,5	47,5	50,0	52,0	54,0	56,0	58,5	61,0	62,5	65,0	67,0	69,5	71,5	73,5	75,5
150	42,5	45,0	47,0	49,5	51,5	54,0	56,0	58,0	60,5	62,5	65,0	67,0	69,5	71,5	74,0	76,0	78,5
152	44,0	46,5	48,5	51,0	53,5	56,0	58,0	60,5	62,5	65,0	67,0	69,5	71,5	74,0	76,0	79,0	81,0
155	45,5	48,0	50,5	52,5	55,5	57,5	60,0	62,0	65,0	67,0	69,5	71,5	74,5	76,5	79,0	81,5	84,0
157	47,0	49,5	52,0	54,5	57,0	59,5	61,5	64,5	66,5	69,5	71,5	74,5	76,5	79,5	81,5	84,5	86,5
160	48,5	51,5	53,5	56,0	59,0	61,0	64,0	66,0	69,0	71,5	74,0	76,5	79,5	81,5	84,5	86,5	89,5
163	50,0	52,5	55,5	58,0	61,0	63,5	66,0	68,5	71,0	74,0	76,5	79,0	81,5	84,5	87,0	89,5	92,5
165	51,5	54,5	57,0	60,0	62,5	65,5	68,0	71,0	73,5	76,0	79,0	81,5	84,5	87,0	90,0	92,5	95,5
168	53,5	56,0	59,0	61,5	64,5	67,0	70,5	73,0	75,5	78,5	81,0	84,5	87,0	90,0	92,5	95,5	98,0
170	55,0	57,5	61,0	63,5	66,0	69,5	72,0	75,5	78,0	80,5	84,0	86,5	90,0	92,5	95,5	98,5	101,0
173	56,5	59,5	62,5	65,5	68,5	71,5	74,5	77,5	80,5	83,5	86,0	89,5	92,0	95,5	98,0	101,0	104,5
175	58,0	61,0	64,5	67,5	70,5	73,5	76,5	80,0	82,5	85,5	89,0	92,0	95,0	98,0	101,0	104,5	107,0
178	60,0	63,0	66,0	69,5	72,5	75,5	79,0	82,0	85,5	88,5	91,5	95,0	98,0	100,5	104,0	107,0	110,0
180	61,5	65,0	68,0	71,0	75,0	78,0	81,0	84,5	87,5	90,5	94,5	97,5	100,5	104,0	107,0	110,0	113,5
183	63,5	66,5	70,0	73,5	76,5	80,5	83,5	86,5	90,5	93,5	96,5	100,0	103,5	106,5	110,0	113,5	117,0
185	65,5	68,5	72,0	75,5	79,0	82,5	85,5	89,5	92,5	96,0	99,5	103,0	106,5	110,0	113,5	116,5	120,0
188	67,0	70,5	74,0	77,5	81,0	84,5	88,0	91,5	95,5	99,0	102,0	105,5	109,5	113,0	116,0	119,5	123,5
191	69,0	72,5	76,0	80,0	83,5	87,0	90,5	94,5	98,0	101,5	105,0	109,0	112,5	116,0	119,5	123,5	126,5
193	71,0	74,5	78,0	81,5	85,5	89,5	93,0	96,5	100,0	104,5	108,0	111,5	115,0	119,5	123,0	126,5	130,0

IMC	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
147	78,0	80,5	82,0	84,5	86,5	89,0	91,0	93,0	95,5	97,5	100,0	101,5	104,0	106,0	108,5	110,5	112,5	115,0	117,0
150	80,5	83,0	85,5	87,5	90,0	92,0	94,5	96,0	98,5	100,5	103,0	105,0	107,5	110,0	112,0	114,5	116,5	119,0	121,0
152	83,5	85,5	88,0	90,5	92,5	95,0	97,5	100,0	102,0	104,5	106,5	109,0	111,0	113,5	115,5	118,5	120,5	123,0	125,0
155	86,0	88,5	91,0	93,5	95,5	98,5	100,5	103,0	105,0	108,0	110,0	112,5	115,0	117,5	119,5	122,0	124,5	127,0	129,5
157	89,0	91,5	94,0	96,5	99,0	101,5	104,0	106,5	109,0	111,5	114,0	116,0	119,0	121,0	124,0	126,0	129,0	131,0	134,0
160	92,0	94,5	97,0	100,0	102,0	105,0	107,5	110,0	112,5	115,0	117,5	120,0	122,5	126,0	128,0	130,0	133,0	135,5	138,0
163	95,0	97,5	100,0	103,0	105,0	108,0	110,5	113,5	116,0	119,0	121,0	124,0	126,5	129,5	132,0	134,5	137,0	139,5	142,5
165	98,0	100,5	103,5	106,0	109,0	111,5	114,5	117,0	119,5	122,5	125,0	128,0	130,5	133,5	136,0	139,0	141,5	144,0	147,0
168	101,0	104,0	106,5	109,5	112,0	115,0	118,0	120,5	123,5	126,0	129,0	132,0	134,5	137,5	140,0	143,0	146,0	149,0	151,5
170	104,5	107,0	110,0	113,0	115,5	118,5	121,5	124,5	127,0	130,0	133,0	135,5	139,0	141,5	144,5	147,5	150,0	153,5	156,0
173	107,0	110,0	113,0	116,0	119,0	122,0	125,0	128,0	131,0	134,0	137,0	139,5	143,0	146,0	149,0	152,0	154,5	158,0	160,5
175	110,0	113,5	116,5	119,5	122,5	125,5	129,0	132,0	134,5	138,0	141,0	144,0	147,0	150,0	153,5	156,5	159,0	162,5	165,5
178	113,5	116,5	119,5	123,0	126,0	129,5	132,5	135,5	139,0	142,0	145,0	148,5	151,5	154,5	158,0	161,0	164,0	167,5	170,5
180	116,5	120,0	123,5	126,5	129,5	133,0	136,5	139,5	143,0	146,0	149,0	153,5	155,5	159,0	162,5	165,5	168,5	172,0	175,0
183	120,0	123,5	126,5	130,0	133,5	137,0	140,0	143,5	147,0	150,0	153,5	157,0	160,0	163,5	167,0	170,0	173,5	177,0	180,0
185	123,5	127,0	130,5	134,0	137,0	140,5	144,0	147,5	151,0	154,0	158,0	161,0	164,5	168,5	171,5	175,0	178,5	182,0	185,0
188	127,0	130,0	134,0	137,5	141,0	144,5	148,0	151,5	155,0	159,0	162,5	165,5	169,0	173,0	176,5	179,5	183,5	187,0	190,5
191	130,0	134,0	137,5	141,0	144,5	148,5	152,0	155,5	159,0	163,0	166,5	170,0	173,5	177,5	181,0	184,5	188,0	192,0	195,5
193	134,0	138,0	141,5	145,0	149,0	152,5	156,0	160,0	163,5	167,5	171,0	174,5	178,5	182,5	186,0	189,5	193,0	197,5	201,0

TABELUL 17-2

CLASIFICAREA STATUSULUI GREUTĂȚII ȘI RISCUL DE BOALĂ

	IMC (KG/M²)	CLASA DE OBEZITATE	RISC DE BOALĂ
Subponderal	<18,5		
Greutate normală	18,5–24,9		
Supraponderal	25,0–29,9		Crescut
Obezitate	30,0–34,9	I	Crescut
Obezitate	35,0–39,9	II	Foarte crescut
Obezitate extremă	≥40	III	Extrem de crescut

Sursa: adaptat după National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998.

Condiția fizică

Câteva studii prospective au demonstrat că activitatea fizică, raportată prin intermediul unui chestionar sau măsurată printr-un test maximal de exerciții standard, este un predictor important al tuturor ratelor de mortalitate, independent de IMC și compoziția corporală. Aceste observații subliniază importanța istoricului activității fizice luat în timpul examinării, dar în același timp pune accentul pe importanța activității fizice în abordarea terapeutică a obezității.

TABELUL 17-3

VALORI ALE CIRCUMFERINȚEI TALIEI ÎN FUNCȚIE DE ETNIE

GRUP ETNIC	CIRCUMFERINȚA TALIEI
Europeni	
Bărbați	>94 cm (37 in)
Femei	>80 cm (31,5 in)
Sud-asiatici și chinezi	
Bărbați	>90 cm (35 in)
Femei	>80 cm (31,5 in)
Japonezi	
Bărbați	>85 cm (33,5 in)
Femei	>90 cm (35 in)
Americani de etnie sudică și centrală	Se folosesc recomandările pentru sud-asiatici până când date mai specifice vor fi disponibile
Africani sub-saharieni	Se folosesc datele pentru europeni până când date mai specifice vor fi disponibile
Populațiile est-mediteraneene și din Orientul Mijlociu (arabi)	Se folosesc datele pentru europeni până când date mai specifice vor fi disponibile

Sursă: după KGMM Alberti și colab. pentru IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: *Lancet* 366:1059, 2005.

Comorbidități asociate obezității

Evaluarea comorbidităților trebuie să se bazeze pe prezența simptomelor, a factorilor de risc și a indexului de suspiciune. Toți pacienții trebuie să beneficieze de determinarea unui profil lipidic după repaus alimentar [nivelurile colesterolului total, ale LDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate mică) și ale HDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate mare), precum și ale trigliceridelor] plus glicemia după post alimentar împreună cu determinarea tensiunii arteriale. Simptomele și afecțiunile legate direct sau indirect de obezitate sunt listate în Tabelul 17-4. Deși variază între indivizi, numărul și severitatea comorbidităților organ-specifice cresc

TABELUL 17-4

AFECȚIUNI LEGATE DE OBEZITATE

Cardiovascular	**Respirator**
Hipertensiune arterială	Dispnee
Insuficiență cardiacă congestivă	Apnee obstructivă în somn
Cord pulmonar	Sindrom de hipoventilație
Vene varicoase	Sindrom Pickwick
Embolism pulmonar	Astm bronșic
Boală coronariană	**Gastrointestinal**
Endocrin	Boală de reflux gastroesofagian
Sindrom metabolic	Steatoză hepatică nonalcoolică
Diabet zaharat tip 2	Colelitiază
Dislipidemie	Hernie
Sindromul ovarelor polichistice	Cancer colonic
Musculoscheletic	**Genitourinar**
Hiperuricemie și gută	Incontinență urinară de stres
Imobilizare	Glomerulopatie legată de obezitate
Artroză (genunchi și șold)	Hipogonadism (bărbați)
Durere lombară	Cancer de sân și de uter
Sindromul tunelului carpian	Complicații legate de sarcină
Psihologic	**Neurologic**
Depresie/scăderea respectului de sine	Accident vascular cerebral
Afectarea imaginii proprii	Hipertensiune intracraniană idiopatică
Stigmatizare socială	Meralgia parestezică
Tegumentar	Demență
Vergeturi	
Pigmentare de stază la nivelul picioarelor	
Limfedem	
Celulită	
Intertrigo, carbuncul	
Acanthosis nigricans	
Acrocordon (nevi tegumentari)	
Hidrosadenită supurată	

de obicei odată cu sporirea gradului obezității. Pacienții cu un risc absolut foarte înalt îi includ pe cei care prezintă următoarele: boală coronariană instalată, alte afecțiuni aterosclerotice precum arteriopatia periferică, anevrismul aortic abdominal și boală de arteră carotidă simptomatică, diabet zaharat de tip 2 și apneea în somn.

Evaluarea disponibilității pacientului pentru schimbare

Încercarea de iniția modificări ale stilului de viață atunci când pacientul nu este pregătit duce de obicei la frustrare și poate descuraja viitoarele încercări de scădere în greutate. Evaluarea include motivarea și susținerea pacientului, și propunerea unor obiective și rezultate așteptate realizabile. Pregătirea poate fi privită ca balanța dintre două forțe opuse: (1) motivația sau dorința de schimbare a pacientului și (2) rezistența sau rezistența pacientului la schimbare.

O metodă utilă de a începe evaluarea pregătirii pacientului este de a „ancora" interesul și încredea pacientului în schimbare pe o scală numerică. Prin această tehnică, pacientul este rugat să-și evalueze nivelul lui de interes și încredere pe o scală de la 0 la 10, 0 nefiind așa de important (sau încrezător) și 10 fiind foarte important (sau încrezător) să scadă în greutate în acest moment. Acest exercițiu servește la a stabili pregătirea pacientului de a se schimba și, de asemenea, ca baza unui dialog viitor.

TRATAMENT **Obezitate**

SCOPUL TERAPIEI Obiectivul principal al tratamentului este de a ameliora comorbiditățile legate de obezitate și de a reduce riscul dezvoltării altor afecțiuni. Informațiile obținute din anamneză, examenul fizic și testele diagnostice sunt folosite pentru a determina riscul și pentru a realiza un plan terapeutic (**Fig. 17-1**). Decizia de cât de agresiv să tratăm pacientul și ce metode să folosim este influențată de statusul riscului pacientului, de așteptări și de resursele disponibile. Terapia pentru obezitate începe întotdeauna cu managementul stilului de viață și poate include farmacoterapie sau chirurgie, în funcție de categoria de risc IMC (**Tabelul 17-5**). Stabilirea unui obiectiv inițial de scădere în greutate cu 10% în aproximativ 6 luni este o țintă realizabilă.

MANAGEMENTUL STILULUI DE VIAȚĂ Tratarea obezității necesită îndreptarea atenției către trei elemente esențiale ale stilului de viață: obiceiurile alimentare, activitatea fizică și modificarea comportamentelor. Deoarece obezitatea este în principiu o boală a dezechilibrului energetic al organismului, toți pacienții trebuie să învețe cum și când energia este consumată (dieta), cum și când energia se amplifică (activitate fizică) și cum să introducă aceste informații în viața lor de zi cu zi (terapie comportamentală). Se pare că managementul stilului de viață a dus la o scădere modestă în greutate (în mod tipic între 3 și 5 kg) comparativ cu lipsa tratamentului sau atenția zilnică.

Terapia prin dietă Obiectivul principal al terapiei prin dietă este de a reduce consumul caloric total. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) din SUA recomandă inițierea tratamentului cu un deficit caloric de 500-1 000 kcal/zi comparativ cu dieta obișnuită a pacientului. Această reducere se suprapune unui obiectiv de pierdere a aproximativ 0,5-1 kg pe săptămână. Acest deficit caloric poate fi îndeplinit prin sugerarea substituțiilor sau alternativelor în dietă. Exemplele includ alegerea unor porții de mărime mai mică, consumul mai mare de fructe și legume, consumul mai mare de cereale integrale, selectarea unor varietăți de carne cu un conținut mai scăzut în grăsime și a unor produse lactate degresate, reducerea consumului de alimente prăjite și a altor grăsimi și uleiuri adăugate, și consumul de apă în locul altor băuturi calorice. Consilierea privind alimentația trebuie să rămână centrată pe pacient și ca obiectivele să fie practice, realizabile și realiste.

Compoziția macronutrimentelor din dietă va varia în funcție de preferințele pacientului și de condiția sa medicală. Recomandările din anul 2005 ale Department of Agriculture din SUA, care se axează pe promovarea stării de sănătate și reducerea riscului, pot fi aplicate în tratamentul pacienților obezi sau supraponderali și includ menținerea unei diete bogate în cereale integrale, fructe, legume și fibre; consumul a două bucăți de pește (250 g) bogat în acizi grași omega 3 pe săptămână; scăderea consumului de sodiu la < 2300 mg/zi; consumul a 3 căni de lapte pe zi (sau echivalentul de produse lactate fără grăsime sau cu un conținut scăzut de grăsime); limitarea colesterolului la < 300 mg/zi; și menținerea grăsimilor totale între 20 și 35% din caloriile zilnice, iar pe cele saturate la < 10% din caloriile zilnice. Aplicații ale acestor recomandări în scopul de a realiza obiective calorice specifice pot fi găsite pe site-ul *www.mypyramid.gov*. „Consumul alimentar de referință pentru macronutrimene", publicat de Institutul de Medicină din SUA recomandă ca 45-65% dintre calorii să provină din carbohidrați, 20-35% din grăsimi și 10-35% din proteine. De asemenea, se recomandă un consum zilnic de fibre de 38 g pentru bărbați și 25 g la femei cu vârsta peste 50 de ani și 30 de g la bărbați și 21 g la femei cu vârste sub 50 de ani.

Având în vedere că cea mai dificilă parte a strategiei este controlul porțiilor de către pacienți, utilizarea produselor pre-preparate ca înlocuitori ai meselor reprezintă o sugestie simplă și comodă. Exemple ar fi antreurile congelate, băuturile ambalate și batoanele. Consumul de înlocuitori ai prânzurilor în cadrul dietei a arătat că poate duce la o scădere în greutate de 7-8%.

O zonă care se află în curs de cercetare este aceea a dietelor cu un consum scăzut de carbohidrați și mare de

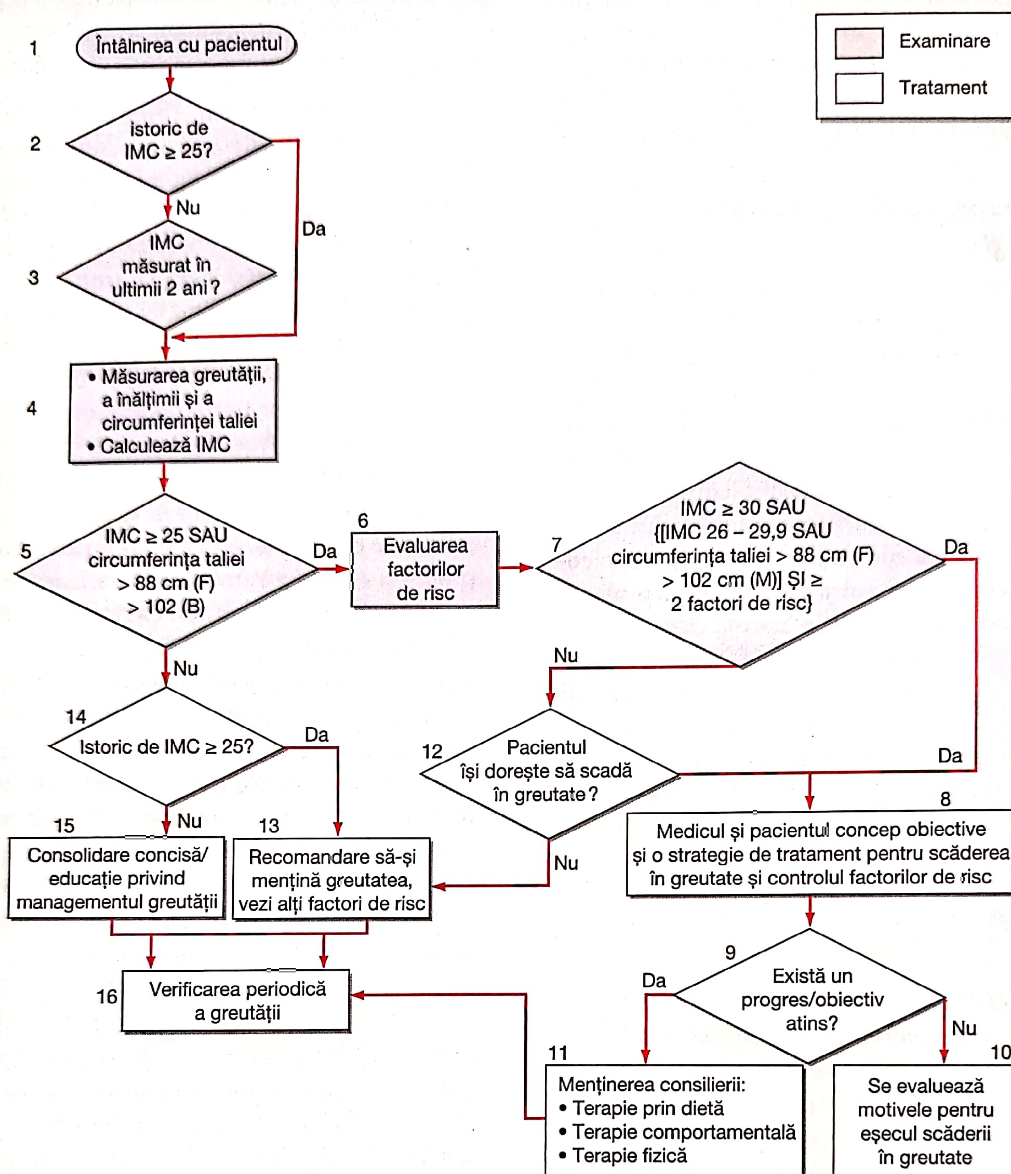


FIGURA 17-1

Algoritmul tratamentului. Acest algoritm se aplică doar pentru evaluarea supraponderalității și a obezității și pentru deciziile ulterioare evaluării. Nu reflectă o evaluare inițială globală pentru alte afecțiuni pe care medicul va dori să le investigheze. IMC, indice de masă corporală. (*După National, Heart, Lung and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1998*).

TABELUL 17-5

GHID DE ALEGERE A TRATAMENTULUI

	CATEGORIA IMC				
TRATAMENT	**25-26,9**	**27-29,9**	**30-35**	**35-39,9**	**≥ 40**
Dietă, exerciții, terapie comportamentală	Cu comorbidități	Cu comorbidități	+	+	+
Farmacoterapie		Cu comorbidități	+	+	+
Chirurgie				Cu comorbidități	+

Sursa: după National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity (2000).

SECȚIUNEA ... tatea, metabolismul lipoproteinelor

proteine pentru a scădea în greutate. Aceste diete se bazează pe faptul că principala cauză a obezității sunt carbohidrații, care duc la rezistența la insulină. Majoritatea dietelor cu consum scăzut de carbohidrați (de exemplu, South Beach, Zone, și Sugar Busters) recomandă un nivel de carbohidrați care să asigure aproximativ 40-46% din energie. Dieta Atkins conține 5-15% carbohidrați, în funcție de faza în care se află dieta. Dietele cu un consum scăzut de carbohidrați și mare de proteine par a fi mai eficiente în a scădea IMC; îmbunătățesc factorii de risc ai bolii coronariene, inclusiv printr-o creștere a colesterolului HDL și o scădere a nivelului de trigliceride, și controlează sațietatea pe termen scurt, comparativ cu dietele care utilizează un consum scăzut de grăsimi. Oricum, după 12 luni, nu există o diferență semnificativă între aceste două diete. Mai multe studii au arătat că aderența susținută la o dietă pare a fi cel mai bun predictor al pierderii în greutate, comparativ cu tipul dietei.

O altă abordare a dietei de luat în considerare este conceptul de densitate energetică, ce se referă la numărul de calorii (energie) conținut de alimente, raportat la o unitate din greutate. Oamenii au tendința să consume un volum alimentar constant, indiferent de conținutul caloric și de macronutrimentele conținute. Adaosul de apă sau fibre în alimentație scade densitatea energetică a acesteia prin creșterea greutății, fără să afecteze conținutul caloric. Exemple de alimente cu densitate energetică joasă includ supele, fructele, legumele, făina de ovăz și carnea slabă. Alimentele uscate și cele cu un conținut crescut de grăsimi, precum covrigeii, brânza, gălbenușul de ou, cartofii prăjiți și carnea roșie au o densitate energetică mare. S-a demonstrat că dietele care se bazează pe alimentele cu densitate energetică joasă au controlat senzația de foame și au dus la un aport caloric scăzut și o scădere în greutate.

Ocazional, sunt prescrise diete cu un conținut foarte scăzut de calorii, ca o formă agresivă de terapie alimentară. Principalul obiectiv al acestor diete este să promoveze o scădere în greutate rapidă și importantă (13-23 kg) pe termen scurt, într-o perioadă de 3 până la 6 luni. Aceste formule specifice aduc în mod tipic ≤ 800 kcal, 50-80 g proteine și 100% din valoarea zilnică recomandată de vitamine și minerale. Potrivit unei recenzii a National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, indicațiile pentru a începe o dietă cu conținut foarte scăzut de calorii includ indivizii bine motivați care suferă de obezitate între moderat și severă (IMC > 30), care au eșuat în încercarea de a scădea în greutate prin abordări mai conservatoare și au o afecțiune medicală ce ar fi imediat îmbunătățită printr-o scădere rapidă în greutate. Aceste boli includ: diabet zaharat de tip 2 slab controlat, hipertrigliceremie, apnee obstructivă în somn și edeme periferice simptomatice. Riscul de formare a calculilor biliari crește exponențial la o rată de scădere în greutate > 1,5 kg/săptămână. Profilaxia pentru formarea litiazei biliare cu acid ursodeoxicolic, 600 mg/zi, este eficientă în reducerea acestui risc. Datorită necesității unei monitorizări metabolice precise, aceste diete sunt recomandate în general de către medici specializați în tratamentul obezității.

Terapia prin activitate fizică Deși doar exercițiile fizice au un efect moderat asupra scăderii în greutate, combinația între modificarea dietei și activitatea fizică este cea mai eficientă abordare pentru tratamentul obezității. Cel mai important rol al exercițiilor pare a fi legat de menținerea scăderii în greutate. Physical Activity Guidelines for Americans din anul 2008 recomandă ca adulții să efectueze 150 de minute pe săptămână de activitate fizică de tip aerobic, moderat intensă, sau 75 de minute pe săptămână de activitate cu intensitate mare, în ședințe de cel puțin 10 minute, preferabil răspândite de-a lungul săptămânii. Ghidurile se pot găsi la *www.health.gov/paguidelines*. Dacă ne axăm pe metode simple prin care să adăugăm activitatea fizică la viața normală de zi cu zi, printre activitățile de relaxare, atunci călătoriile și munca în casă ar trebui sugerate. Exemplele includ plimbatul, folosirea scărilor, realizarea unor activități în gospodărie sau curte și angajarea în activități sportive. O strategie utilă este să rugăm pacientul să poarte un pedometru care să monitorizeze numărul total de pași realizați ca parte a activității din viața de zi cu zi. Numărul de pași este înalt corelat cu nivelul activității. Studiile au demonstrat că activitățile stilului de viață sunt la fel de eficiente ca și programele de exerciții structurate pentru îmbunătățirea ritmului cardiorespirator și a scăderii în greutate. O activitate fizică de mare amploare (mai mult de 300 de minute de activitate fizică moderat intensă pe săptămână) este frecvent necesară pentru a pierde în greutate și a susține scăderea în greutate. Aceste recomandări legate de exerciții sunt descurajatoare pentru majoritatea pacienților și trebuie implementate gradual. Consultarea unui fiziolog sau a unui antrenor personal poate fi de ajutor.

Terapia comportamentală Terapia comportamentală cognitivă este utilizată pentru schimbarea și reintroducerea unor noi activități fizice și alimentare. Strategiile includ tehnici de automonitorizare (de exemplu, prin intermediul unui jurnal, cântărire și măsurarea activității fizice și a alimentației); managementul stresului; controlul stimulilor (de exemplu, utilizarea unor farfurii mai mici, a nu mânca în fața televizorului sau în mașină); suport social; rezolvarea problemelor; și restructurare cognitivă pentru a ajuta pacienții să dezvolte idei pozitive și realiste despre propria persoană. Când se recomandă orice modificare a stilului de viață comportamental, se roagă pacientul să identifice ce, când, unde și cum se va realiza schimbarea comportamentală.

Pacientul ar trebui să păstreze o înregistrare a schimbării comportamentale anticipate, astfel încât progresul să poată fi evaluat la următoarea vizită. Deoarece aceste tehnici sunt consumatoare de timp de-a lungul implementării, atunci ele sunt frecvent oferite de o asistentă medicală sau de un dietetician.

FARMACOTERAPIE Tratamentele farmacologice adjuvante trebuie luate în considerare pentru pacienţii cu un IMC > 30 kg/m² sau un IMC > 27 kg/m² pentru cei care prezintă şi afecţiuni concomitente legate de obezitate şi pentru care terapia prin activitate fizică şi dietă nu a avut succes. Când este recomandată o medicaţie împotriva obezităţii, pacienţii trebuie să fie angajaţi activ într-un program al stilului de viaţă care oferă strategiile şi abilităţile necesare unei utilizări eficiente a medicamentului, având în vedere că acest ajutor creşte greutatea totală pierdută.

Există câteva ţinte potenţiale ale terapiei farmacologice pentru obezitate. Cel mai explorat tratament este supresia apetitului prin intermediul unor medicamente active la nivel central, care afectează neurotransmiţătorii de tip monoamine. O a doua strategie este de a reduce absorbţia anumitor macronutrimente din tractul gastrointestinal (GI), precum grăsimile.

Medicamente anorexigene cu acţiune la nivel central Medicamentele inhibitoare ale apetitului sau anorexigene afectează saţietatea (absenţa foamei după alimentaţie) şi foamea (senzaţie biologică care iniţiază alimentaţia). Prin creşterea saţietăţii şi scăderea senzaţiei de foame, aceşti agenţi ajută pacienţii să reducă aportul caloric fără a avea senzaţia că sunt privaţi de alimente. Ţinta acţiunii acestor medicamente anorexigene este regiunea hipotalamică ventromedială şi laterală (Cap. 16). Efectul lor biologic asupra reglării apetitului se realizează prin amplificarea neurotransmisiei a trei monoamine: norepinefrina; serotonina [5-hidroxitriptamină (5-HT)]; şi într-un grad mai mic, dopamina. Agenţii adrenergici simpatomimetici clasici (benzfetamina, fendimetrazina, dietilpropion, mazindol şi fenteramina) funcţionează prin stimularea eliberării de norepinefrină sau prin blocarea recaptării acesteia. Pe de altă parte, sibutramina (Meridia) funcţionează ca un inhibitor al recaptării serotoninei şi a norepinefrinei. Spre deosebire de alte medicamente anorexigene utilizate anterior, sibutramina nu este înrudită farmacologic cu amfetamina şi nu are potenţial să creeze dependenţă.

Sibutramina a fost singurul medicament anorexigen disponibil, aprobat de Food and Drug Administration (FDA) din SUA pentru uzul pe termen lung, până când a fost retras voluntar de către producător de pe piaţa americană în octombrie 2010, din cauza unui risc crescut de infarct miocardic şi accident vascular cerebral nefatale la indivizii cu boală cardiovasculară preexistentă.

Medicamente cu acţiune periferică Orlistat (Xenical) este un hidrogenat sintetic derivat dintr-un inhibitor natural de lipază, lipostatina, produs de mucegaiul *Streptomyces toxytricini*. Orlistat este un inhibitor potent, lent reversibil al lipazelor carboxil ester şi fosfolipazei A_2 pancreatice, gastrice, ce sunt necesare hidrolizei grăsimilor din dietă în acizi graşi şi monoacilgliceroli. Medicamentul acţionează la nivelul lumenului stomacului şi al intestinului subţire prin formarea de legături covalente cu situl activ al acestor lipaze. Administrat în doza terapeutică de 120 mg x 3/zi, orlistat blochează digestia şi absorbţia a aproximativ 30% dintre grăsimile din dietă. Odată cu întreruperea medicamentului, grăsimile din scaun revin de obicei la concentraţiile normale în 48-72 de ore.

Multiple studii, randomizate, în dublu-orb, placebo controlate, au arătat că după un an, orlistat duce la o scădere ponderală de aproximativ 9-10%, comparativ cu o scădere de 4-6% în grupurile tratate cu placebo. Deoarece orlistat este foarte puţin absorbit din tractul GI(< 1%), acesta nu are efecte adverse sistemice. Toleranţa la acest medicament este legată de malabsorbţia grăsimilor din alimentaţie şi ulterior de pasajul acestora în materiile fecale. Efectele adverse la nivelul tractului GI sunt raportate la cel puţin 10% dintre pacienţii trataţi cu orlistat. Aceste efecte includ flatulenţe cu eliminarea acestora, urgenţa defecaţiei, scaun cu consistenţă grăsoasă/uleioasă şi o creştere a defecaţiei. Aceste efecte adverse apar de obicei devreme în cadrul tratamentului, scad odată ce pacienţii îşi controlează aportul alimentar de grăsimi şi rar determină pacienţii să se retragă din studiile clinice. Psyllium muciloidul ajută la controlul efectelor adverse pe care orlistat le produce la nivelul tractului GI, atunci când este administrat concomitent. Concentraţiile serice ale vitaminelor liposolubile D şi E şi ale β-carotenului pot fi reduse, iar atunci suplimentele de vitamine sunt recomandate pentru a preveni potenţialele deficite. Orlistat a fost aprobat pentru uzul fără reţetă în 2007.

Sistemul endocanabinoid Receptorii canabinoizi şi liganzii lor endogeni au fost implicaţi într-o varietate de funcţii fiziologice, inclusiv alimentaţia, modularea durerii, comportamentul emoţional şi metabolismul periferic al lipidelor. Canabisul şi componenta sa principală, Δ^9-tetrahidrocanabinol (THC), reprezintă un compus canabinoid exogen. Au fost identificaţi doi endocanabinoizi: anandamina şi 2-arahidonilglicerida, precum şi doi receptori canabinoizi: CB_1 (densitate mare la nivelul creierului) şi CB_2 (prezent în celulele sistemului imun). Sistemul endocanabinoid al creierului pare să controleze aportul alimentar prin întărirea motivaţiei de a găsi şi consuma alimente cu o valoare stimulativă înaltă şi să regleze acţiunile altor mediatori ai apetitului. Primul antagonist selectiv al receptorului canabinoid CB_1, rimonabant, a fost

descoperit în anul 1994. Medicamentul antagonizează efectul orexigenic al THC și suprimă apetitul. Câteva studii extinse, prospective, randomizat controlate, au demonstrat eficiența rimonabantului ca agent de scădere ponderală, cu îmbunătățiri simultane ale circumferinței taliei și ale riscului dat de factorii cardiovasculari. Oricum, riscul crescut de efecte adverse neurologice și psihiatrice – convulsii, depresie, anxietate, insomnie, agresivitate și idei suicidare printre pacienții randomizați care primeau rimonabant – a dus la decizia de a nu aproba medicamentul de către FDA în iunie 2007. Deși medicamentul a fost disponibil în 56 de țări din toată lumea în 2008, aprobarea a fost oficial retrasă de Agenția Europeană a Medicamentului (EMEA) în ianuarie 2009, precizând că beneficiile rimonabantului nu mai depășesc riscurile acestuia. Este nevoie de dezvoltarea antagoniștilor de CB_1 care nu pătrund în creier și țintesc selectiv sistemul endocanabinoid periferic.

Medicamente antiobezitate în curs de dezvoltare Un nou subiect apărut în farmacoterapia obezității este țintirea câtorva puncte cheie în căile reglatorii care controlează greutatea corporală. Câteva terapii care combină medicamente au completat faza a III-a a studiilor clinice și au fost trimise spre aprobare către FDA. Bupropion și naltrexona (Contrave), un inhibitor al recaptării dopaminei și a norepinefrinei și, respectiv, un antagonist al receptorului opioid, sunt combinați să atenueze motivația/amplificarea pe care alimentele o aduc (efectul dopaminergic) și plăcerea/palatabilitatea mâncatului (efectul opioid). O altă variantă a bupropionului cu zonisamidă (Empatic) combină bupropionul cu un anticonvulsivant care are activitate serotoninergică și dopaminergică. În cele din urmă, un medicament format din fenteramină și topiramat (Qnexa) combină un eliberator al catecolaminelor și, respectiv, un anticonvulsivant la care s-a demonstrat că duc independent la o scădere ponderală. Mecanismul responsabil de scăderea ponderală produsă de topiramat rămâne necunoscut, dar se crede că este mediat prin modularea pe care aceasta o produce asupra receptorilor acidului γ-aminobutiric (GABA), inhibării anhidrazei carbonice și antagonismului cu glutamatul pentru a reduce aportul alimentar. În octombrie 2010, FDA a respins aplicația inițială ca medicament nou a Qnexa, pe baza îngrijorării clinicienilor în legătură cu riscul teratogenic al topiramatului la femeile de vârstă fertilă. Un medicament adițional investigat, lorcaserin, un agonist al receptorului 5-HT_2C, a completat faza a III-a a studiilor ca agent unic. FDA a respins aplicația inițială a Lorcaserin ca medicament nou, citând îngrijorarea clinică că eficiența scăderii în greutate la indivizii obezi și supraponderali fără diabet de tip 2 este scăzută și îngrijorările nonclinice legate de adenocarcinoamele mamare la femelele șoareci.

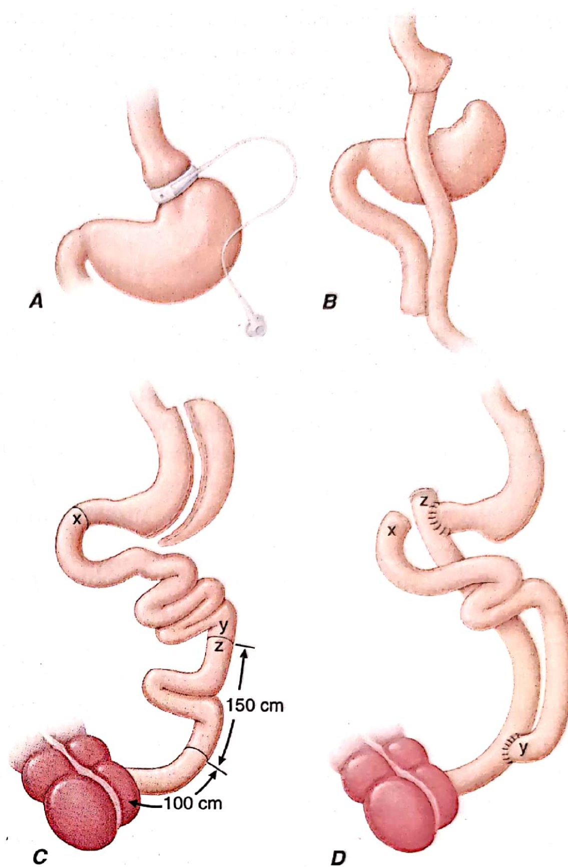


FIGURA 17-2
Proceduri chirurgicale bariatrice. Exemple de intervenții chirurgicale folosite pentru manipularea chirurgicală a tractului gastrointestinal. **A.** Bandarea gastrică laparoscopică (LAGB). **B.** Bypass gastric Roux-en-Y. **C.** Deviere biliopancreatică cu switch duodenal. **D.** Diviziune biliopancreatică. (*După M. L. Kendrick, G. F. Dakin: Mayo Clin Proc 815:518, 2006; cu permisiune.*)

CHIRURGIA Chirurgia bariatrică poate fi luată în considerare la pacienții cu obezitate severă (IMC ≥ 40 kg/m^2) sau moderată (IMC ≥ 35 kg/m^2) asociată cu alte afecțiuni medicale serioase. Scăderea ponderală prin intermediul chirurgiei funcționează prin reducerea aportului caloric și, în funcție de procedură, a absorbției macronutrimentelor.

Intervențiile chirurgicale pentru scăderea în greutate se încadrează în una dintre cele două categorii: restrictive și restrictiv-malabsorbtive (Fig. 17-2).

Cele restrictive limitează cantitatea de alimente pe care stomacul le poate stoca și încetinesc rata golirii acestuia. Gastroplastia prin bandare verticală (VBG) reprezintă prototipul acestei categorii, dar în prezent se practică într-un număr mic de cazuri, din cauza lipsei de eficiență în studiile efectuate pe termen lung. Bandarea gastrică ajustabilă cu silicon realizată laparoscopic (LASBG) a

înocuit VGB, fiind cea mai frecvent realizată intervenţie restrictivă. Primul aparat pentru bandare, LAP-BAND, a fost aprobat pentru utilizare în 2001 în Statele Unite, iar cel de-al doilea, bandarea REALIZE, în 2007. Comparativ cu dispozitivele anterioare, diametrele acestor benzi sunt ajustabile prin intermediul conexiunii lor la un rezervor care este implantat subcutanat. Injectarea sau îndepărtarea soluţiei saline din rezervor strânge sau slăbeşte diametrul intern al benzii şi, astfel, se modifică mărimea deschiderii gastrice.

Cele trei proceduri de bypass restrictiv-malabsorbtiv combină elemente ale rezecţiei gastrice şi malabsorbţiei selective. Aceste proceduri includ bypassul gastric Roux-en-Y (RYGB), deviaţia biliopancreatică (BPD) şi deviaţia biliopancreatică cu switch duodenal (BPDDS) (Fig. 17-2). RYGB este procedura de bypass cel mai frecvent realizată şi acceptată. Poate fi realizată printr-o intervenţie deschisă sau laparoscopic.

Deşi niciun studiu recent randomizat controlat nu compară scăderea ponderală după intervenţiile chirurgicale şi nonchirurgicale, datele din metaanalize şi bazele de date mari obţinute în principal din studiile observaţionale, sugerează că intervenţiile bariatrice reprezintă cea mai eficientă terapie de scădere ponderală pentru cei care suferă de obezitate clinică severă. În general, aceste proceduri duc la o scădere ponderală medie de 30-35% din masa corporală totală, scădere care este menţinută la aproximativ 60% dintre pacienţi la 5 ani. Scăderea ponderală medie este mai mare după intervenţiile care combină proceduri restrictiv-malabsorbtive decât doar după cele restrictive. O multitudine de date susţin impactul pozitiv al chirurgiei bariatrice asupra afecţiunilor comorbide legate de obezitate, inclusiv asupra diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, apneei obstructive în somn, dislipidemiei şi steatozei hepatice nonalcoolice. Îmbunătăţirea rapidă observată în cazul diabetului după intervenţii care combină proceduri restrictiv-malabsorbtive se crede că s-ar datora efectelor specific chirurgicale, dar independente de greutate, asupra homeostaziei glucozei modificate de alterarea hormonilor intestinali.

Rata mortalităţii în urma intervenţiei chirurgicale bariatrice este în general < 1%, dar variază în funcţie de procedură, de vârsta pacientului şi de condiţiile comorbide ale acestuia, dar şi de experienţa echipei operatorii. Cele mai frecvente complicaţii în urma intervenţiei chirurgicale includ: stenoza gastrică sau ulcerele marginale (care apar la 5-15% dintre pacienţi) care se manifestă prin stare de greţă prelungită şi vărsături după consumul de alimente sau incapacitatea de a consuma alimente solide. Aceste complicaţii sunt tipic tratate endoscopic prin dilatare cu balon şi, respectiv, tratament de supresie a acidităţii. La pacienţii supuşi LASBG, nu există modificări ale absorbţiei intestinale, doar reducerea mecanică a dimensiunii stomacului şi a evacuării gastrice. Astfel, deficienţele selective apar rar, doar în cazul în care comportamentul alimentar devine neechilibrat. Pe de altă parte, procedeele restrictiv-malabsorbtive cresc riscul de deficite ale micronutrimentelor precum vitamina B_{12}, fier, folaţi, calciu şi vitamina D. Pacienţii care suferă astfel de intervenţii necesită suplimentare pe termen lung cu aceste micronutrimente.

CAPITOLUL 18
SINDROMUL METABOLIC

Robert H. Eckel

Sindromul metabolic (sindromul X, sindromul rezistenței la insulină) este o constelație de anomalii metabolice care predispun la un risc crescut de boală cardiovasculară și diabet zaharat. Criteriile care definesc sindromul metabolic au evoluat de la definiția originală, stabilită de Organizația Mondială a Sănătății în 1998, fapt ce reflectă creșterea dovezilor clinice și a analizei făcute în cadrul conferințelor și de către organizațiile profesionale. Principalele caracteristici ale sindromului metabolic sunt obezitatea abdominală, hipertrigliceridemia, un nivel scăzut al HDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate mare), hiperglicemia și hipertensiunea arterială (**Tabelul 18-1**).

EPIDEMIOLOGIE



Prevalența sindromului metabolic variază în lume, reflectând pe de o parte vârsta și etnicitatea populațiilor studiate și, pe de altă parte, criteriile diagnostice aplicate. În general, prevalența sindromului metabolic crește cu vârsta. Cea mai înaltă prevalență din lume este întâlnită la populația de americani nativi, aproximativ 60% dintre femeile de 45–49 de ani și 45% dintre bărbații de 45–49 ani întrunind criteriile sindromului metabolic ale National Cholesterol Education Program (NCEP) și Adult Treatment Panel III (ATPIII). În Statele Unite, sindromul metabolic este mai rar la bărbații afro-americani și

TABELUL 18-1

CRITERIILE NCEP:ATPIII 2001 ȘI IDF PENTRU SINDROMUL METABOLIC

NCEP:ATPIII 2001	CRITERII IDR PENTRU ADIPOZITATEA CENTRALĂ[a]		
Trei sau mai multe dintre următoarele:	**Circumferința taliei**		
Obezitate centrală: circumferința taliei > 102 cm (B), > 88 cm (F)	BĂRBAȚI	FEMEI	ETNIE
Hipertrigliceridemie: trigliceride ≥ 150 mg/dL sau medicație specifică	≥94 cm	≥80 cm	Europa, Africa sub-sahariană, Orient și Orientul Mijlociu
HDL-colesterol scăzut: < 40 mg/dL și, respectiv, < 50 mg/dL, sau medicație specifică	≥90 cm	≥80 cm	Asia de Sud, China, America Centrală și de Sud
Hipertensiune arterială: presiunea arterială sistolică mai ≥ 130 mmHg sau diastolică mai ≥ 85 mmH, sau medicație specifică	≥85 cm	≥90 cm	Japonia
Glicemia à jeun ≥ 100 mg/dL sau medicație specifică sau diagnostic anterior de diabet zaharat tip 2	**Două sau mai multe dintre următoarele:** Trigliceride à jeun: ≥ 150 mg/dL sau medicație specifică HDL-colesterol: < 40 mg/dL și, respectiv, < 50 mg/dL sau medicație specifică Presiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg sau diastolică ≥ 85 mmHg sau medicație specifică Glicemia à jeun: ≥ 100 mg/dL sau medicație specifică sau diagnostic anterior de diabet zaharat tip 2		

[a] În această analiză s-au folosit următoarele praguri pentru circumferința taliei: bărbați albi ≥ 94 cm; bărbați afro-americani ≥ 94 cm; bărbați americani de origine mexicană ≥ 90 cm; femei albe ≥ 80 cm; femei afro-americane ≥ 80 cm; femei americane de origine mexicană ≥ 80 cm. Pentru participanții încadrați în grupa „altă rasă, inclusiv multirasială", pragurile circumferinței au fost cele folosite pentru europeni și uneori au fost folosite cele pentru sud-asiatici. Pentru categoria „alți hispanici" au fost folosite pragurile pentru sud- și centroamericani.

Abrevieri: HDL, lipoproteine cu densitate înaltă, IDF, International Diabetes Foundation, NCEP:ATPIII, National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III.

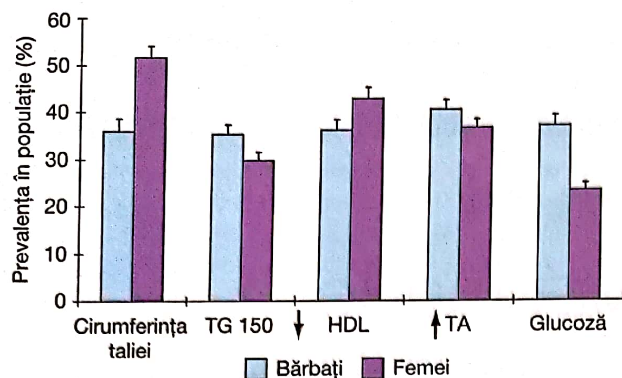


FIGURA 18-1
Prevalența caracteristicilor sindromului metabolic, preluată din NHANES III. TA, tensiunea arterială; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; TG, trigliceride. Prevalența nivelului crescut de glicemie include pacienții diagnosticați cu diabet zaharat. *(Creat cu date preluate din E. S. Ford și colab.: Diabetes Care 27:2444, 2004.)*

mai frecvent la femeile americane de origine mexicană. Pe baza datelor furnizate de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000, prevalența sindromului metabolic ajustată în funcție de vârstă la adulții care nu suferă de diabet zaharat în Statele Unite este de 28% pentru bărbați și 30% pentru femei. În Franța, un studiu la care au participat persoane cu vârsta între 30 și 60 de ani a arătat o prevalență < 10% pentru fiecare sex, deși 17,5 % dintre oamenii cu vârstă cuprinsă între 60 și 64 de ani sunt afectați. Industrializarea globală se asociază cu rate crescute de obezitate, acest lucru anticipând o creștere a prevalenței sindromului metabolic în mod dramatic, mai ales odată cu îmbătrânirea populației. Mai mult decât atât, prevalența în creștere și severitatea obezității întâlnite la copii reprezintă caracteristicile inițiale ale sindromului metabolic la populația tânără.

Frecvența distribuției celor cinci componente ale sindromului la populația Statelor Unite (NHANES III) este rezumată în Fig. 18-1. Creșterea circumferinței taliei predomină la femei, în timp ce la bărbați sunt mai frecvente hipertensiunea arterială și trigliceridemia à jeun > 150 mg/dL.

FACTORI DE RISC

Obezitatea/supraponderalitatea

Deși prima descriere a sindromului metabolic s-a făcut la începutul secolului al XX-lea, epidemia globală de supraponderalitate/obezitate a fost pionul central al recunoașterii precoce a sindromului. Adipozitatea centrală este trăsătura esențială a sindromului, reflectând faptul că prevalența este dependentă de relația dintre circumferința taliei și creșterea adipozității. Totuși, în pofida importanței obezității, pacienții normoponderali pot fi de asemenea rezistenți la insulină și pot prezenta sindromul.

Stilul de viață sedentar

Inactivitatea fizică este un predictor pentru evenimente cardiovasculare și se corelează cu rata mortalității. Multe dintre caracteristicile sindromului metabolic se asociază cu un stil de viață sedentar, inclusiv creșterea țesutului adipos (predominant central), reducerea HDL-colesterolului și o tendință de creștere a trigliceridelor, tensiune arterială crescută și hiperglicemie la cei susceptibili genetic. În comparație cu persoanele care privesc la televizor sau lucrează la calculator mai puțin de o oră pe zi, cele care se supun acestui comportament mai mult de 4 ore pe zi au un risc dublu de a suferi de sindrom metabolic.

Îmbătrânirea

Sindromul metabolic afectează 44% dintre americanii cu vârsta peste 50 de ani. Procentul este mai mare la femeile de peste 50 de ani decât la bărbații din aceeași categorie de vârstă. Dependența de vârstă a prevalenței sindromului metabolic este evidentă pe tot globul.

Diabetul zaharat

DZ este inclus în definiția sindromului metabolic atât a NCEP, cât și a International Diabetes Foundation (IDF). Se estimează că majoritatea (aproximativ 75%) pacienților care suferă de diabet zaharat tip 2 sau de intoleranță la glucoză (IGT) prezintă, de asemenea, și sindrom metabolic. Prezența sindromului metabolic la aceste persoane se corelează cu o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare, prin comparație cu pacienții care suferă de DZ tip 2 sau IGT neasociate cu sindrom metabolic.

Boala coronariană

Prevalența aproximativă a sindromului metabolic la pacienții cu boală coronariană este de 50%, cu o prevalență de 37% la pacienții cu boală coronariană prematură (cu debut < 45 de ani), în mod particular la femei. În condițiile unui tratament adecvat și ale schimbărilor stilului de viață (de exemplu, nutriție, activitate fizică, scăderea în greutate și, în unele cazuri, agenți farmacologici) prevalența sindromului poate fi redusă.

Lipodistrofia

Tulburările lipodistrofice sunt asociate, în general, cu sindromul metabolic. Atât lipodistrofiile genetice (de exemplu, lipodistrofia congenitală Berardinelli-Seip, lipodistrofia familială parțială Dunnigan), cât și cele dobândite (de exemplu, lipodistrofia din infecția cu HIV la pacienții tratați cu medicamente antiretrovirale înalt active) pot conduce la rezistență la insulină și alte componente ale sindromului metabolic.

ETIOLOGIE

Rezistența la insulină

Cea mai acceptată caracteristică pentru a descrie fiziopatologia sindromului metabolic este rezistența la insulină, cauzată de un defect incomplet cunoscut al acțiunii insulinei (Cap. 19). Debutul rezistenței la insulină este prevestit de hiperinsulinemia postprandială, urmată de hiperinsulinemia în perioada de post alimentar și, într-un final, de hiperglicemie.

Un factor major care contribuie precoce la dezvoltarea rezistenței la insulină este surplusul de acizi grași circulanți (Fig. 18-2). Acizii grași nelegați de albumina din plasmă (FFA) sunt derivați predominant din depozitele de trigliceride ale țesutului adipos eliberați de enzimele lipolitice numite lipaze. Acizii grași rezultă, de asemenea, din lipoliza lipoproteinelor bogate în trigliceride din țesuturi cu ajutorul lipoprotein-lipazei (LPL). Insulina mediază atât antilipoliza, cât și stimularea LPL în țesutul adipos. În altă ordine de idei, inhibarea lipolizei în țesutul adipos este cea mai sensibilă cale a acțiunii insulinei. Astfel, atunci când se dezvoltă rezistența la insulină, lipoliza crescută produce mai mulți acizi grași, ceea ce scade mai departe efectul antilipolitic al insulinei. Acizii grași în exces cresc disponibilitatea substratului și creează rezistență la insulină prin modificarea semnalizării în aval. Acizii grași deteriorează asimilarea mediată de insulină a glucozei și se acumulează sub forma trigliceridelor în mușchiul scheletic și cardiac, în timp ce producția crescută de glucoză și acumularea de trigliceride sunt întâlnite în ficat.

Ipoteza stresului oxidativ furnizează o teorie unificată atât pentru îmbătrânire, cât și pentru predispoziția către sindromul metabolic. În studiile efectuate pe subiecți insulino-rezistenți cu DZ tip 2 și obezitate, pe copiii

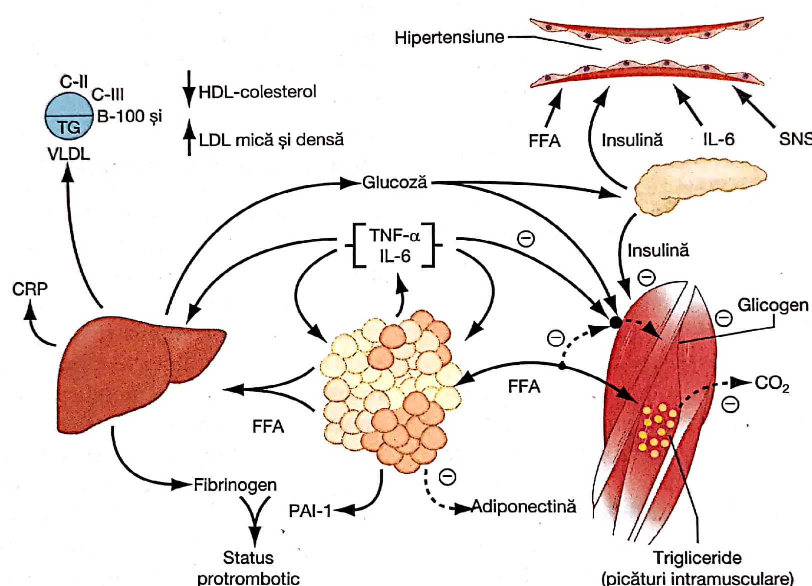


FIGURA 18-2

Fiziopatologia sindromului metabolic. Acizii grași liberi (FFA) sunt eliberați în exces dintr-o masă extinsă de țesut adipos. În ficat, FFA determină producerea în exces de glucoză și trigliceride și secreția de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL). Anomaliile asociate ale lipidelor/lipoproteinelor includ reducerea lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-colesterol) și o creștere a densității lipoproteinelor cu densitate mică (LDL-colesterol). De asemenea, FFA reduc sensibilitatea insulinei în mușchi prin inhibarea absorbției mediate de insulină a glucozei. Defectele asociate acestei patologii includ reducerea scindării glucozei în glicogen și o creștere a acumulării de lipide în trigliceride (TG). Creșterea glucozei circulante, și în anumite cazuri a acizilor grași liberi, stimulează secreția de insulină a pancreasului, determinând hiperinsulinemie. Hiperinsulinemia poate stimula creșterea reabsorbției de sodiu și a activității sistemului nervos simpatic (SNS) și contribuie la hipertensiune, la fel ca nivelul crescut de acizi grași circulanți. Statusul proinflamator este superpozabil și în același timp contribuie la rezistența la insulină produsă de excesul de acizi grași liberi. Secreția crescută de interleukină 6 (IL-6) și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α) produsă de adipocite și macrofage derivate din monocite are ca rezultat creșterea rezistenței la insulină și lipoliza trigliceridelor din țesutul adipos către acizi grași liberi. IL-6 și alte citokine stimulează, de asemenea, producția hepatică de glucoză, VLDL și rezistența la insulină în mușchi. Citokinele și acizii grași liberi stimulează, de asemenea, și producția hepatică de fibrinogen și producția adipocitară de inhibitor 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1), fapt ce are ca rezultat un status protrombotic. Nivelurile crescute de citokine circulante stimulează producția hepatică de proteină C reactivă (CRP). Producția scăzută de adiponectină, citokină antiinflamatorie și cu proprietăți ce cresc sensibilitatea la insulină, este, de asemenea, asociată cu sindromul metabolic. *(După R. H. Eckel și colab.: Lancet 365:1415, 2005, cu permisiunea Elsevier).*

pacienților cu DZ tip 2 și pe bătrâni, s-a putut identifica un defect al fosforilării oxidative mitocondriale care duce la acumularea de trigliceride și a altor molecule asemănătoare în mușchi. Acumularea de lipide intramuscular este asociată cu rezistența la insulină.

Creșterea circumferinței taliei

Circumferința taliei este o componentă importantă a criteriilor diagnostice cele mai recente și frecvent folosite în diagnosticarea sindromului metabolic. Totuși, măsurarea circumferinței taliei nu distinge fiabil între creșterea de țesut adipos subcutanat și grăsimea viscerală; pentru a se face această distincție trebuie efectuat CT sau RMN. Odată cu creșterea țesutului adipos subcutanat, FFA derivați din țesutul adipos sunt direcționați către ficat. Prin contrast, creșterea în țesut adipos subcutanat abdominal lansează produșii lipolizei în circulația sistemică, evitându-se astfel efectele directe asupra metabolismului hepatic. Creșterile relative ale adipozității viscerale versus adipozitatea subcutanată cu creșterea circumferinței taliei la asiatici și indieni ar putea explica prevalența mai mare a sindromului la aceste populații, în comparație cu bărbații afro-americani la care predomină grăsimea subcutanată. Este, de asemenea, posibil ca grăsimea viscerală să fie un marker, dar nu sursa, excesului postprandial de FFA în obezitate.

Dislipidemia

(Vezi, de asemenea, Cap. 21) În general, fluxul de FFA către ficat este asociat cu o producție crescută de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL), bogate în trigliceride, conținând apoB. Efectul insulinei asupra acestui proces este foarte complex, dar *hipertrigliceridemia* este un marker excelent al rezistenței la insulină.

A doua mare tulburare lipoproteică în sindromul metabolic este *scăderea HDL-colesterolului*, consecința unor schimbări în metabolismul și în compoziția HDL. În prezența hipertrigliceridemiei, o scădere a conținutului de HDL-colesterol este rezultatul reducerii conținutului de ester colesteril din miezul lipoproteinei în combinație cu alterările mediate de proteine ale transferului de ester colesteril în trigliceride, făcând particula mai mică și mai densă. Aceste modificări ale compoziției lipoproteinei determină un clearance crescut din circulație al HDL. Relația dintre aceste schimbări ale HDL și rezistența la insulină este probabil indirectă, având loc în strânsă legătură cu schimbările metabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride.

Pe lângă HDL, și lipoproteinele cu densitate mică (LDL) suferă modifcări ale conținutului. În cazul unui nivel seric de trigliceride à jeun > 2,0 mM (aproximativ 180 mg/dL) există aproape în permanență o predominanță a LDL. Se pare că LDL este mai aterogen decât celelalte lipoproteine. Acestea ar putea fi toxice pentru endoteliu și sunt capabile să traverseze membrana bazală a endoteliului și să adere apoi la glicozaminoglicani. De asemenea, susceptibilitatea lor către oxidare este crescută și se leagă selectiv de receptorii „gunoier" (scavenger) de pe monocitele derivate din macrofage. Pacienții care prezintă un număr crescut de particule LDL și hipertrigliceridemie prezintă și o creștere a subfracțiilor VLDL1 și VLDL2. Aceste particule VLDL bogate în colesterol ar putea contribui la riscul crescut de aterogenitate la pacienții cu sindrom metabolic.

Intoleranța la glucoză

(Vezi, de asemenea, Cap. 19) Defectele de acțiune ale insulinei conduc la afectarea supresiei producției glucozei la nivelul ficatului și al rinichiului și la scăderea asimilării și a metabolismului glucozei în țesuturile sensibile la insulină (mușchi și țesut adipos). Relația dintre glicemia bazală modificată (IFG) sau toleranța la glucoză modificată (IGT) și rezistența la insulină este bine studiată la oameni, primate și rozătoare. Pentru a compensa defectele de acțiune ale insulinei, secreția și/sau clearance-ul insulinei trebuie să fie modificate pentru a susține euglicemia. În cele din urmă, acest mecanism compensator eșuează, de obicei din cauza defectelor de secreție ale insulinei, fapt ce are ca rezultat progresia de la IGF și/sau IGT către diabet zaharat.

Hipertensiunea arterială

Relația dintre rezistența la insulină și hipertensiune este foarte bine stabilită. În mod paradoxal, în condiții fiziologice normale, insulina este un vasodilatator cu efecte secundare asupra reabsorbției de sodiu la nivel renal. Totuși, atunci când rezistența la insulină se instalează, efectul vasodilatator al insulinei se pierde, dar efectul renal asupra reabsorbției de sodiu se păstrează. Reabsorbția de sodiu crește la pacienții de rasă caucaziană cu sindrom metabolic, dar nu și la cei de origine africană sau asiatică. Insulina crește, de asemenea, și activitatea sistemului nervos simpatic, un efect ce poate fi păstrat și la instalarea rezistenței la insulină. În cele din urmă, rezistența la insulină este caracterizată de deteriorarea pe o cale specifică a semnalizării fosfatidilinozitol-3 kinazei. În endoteliu, acest lucru poate fi cauza unui dezechilibru între producția de oxid nitric și secreția endotelinei-1, ceea ce determină scăderea fluxului sangvin. Deși aceste mecanisme pot fi stimulente, atunci când acțiunea insulinei este evaluată după post alimentar sau prin Homeostasis Model Assessment (HOMA) se dovedește că rezistența la insulină are o contribuție modestă la creșterea prevalenței hipertensiunii în sindromul metabolic.

Citokinele proinflamatorii

Creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii, inclusiv a interleukinei (IL)-1, IL-6, IL-18, rezistinei, factorului de necroză tumorală (TNF) alfa, a proteinei C reactive (CRP), reflectă supraproducția prin masa extinsă de țesut adipos (Fig. 18-2). Macrofagele derivate din țesutul adipos ar putea fi sursa primară de citokine proinflamatorii locale și din circulația sistemică. Rămâne nestabilit încă rolul exact al efectelor endocrine versus paracrine asupra rezistenței la insulină.

Adiponectina

Adiponectina este o citokină anti-inflamatorie produsă exclusiv de adipocite. Adiponectina crește sensibilitatea la insulină și inhibă mulți pași ai procesului inflamator. În ficat, adiponectina inhibă expresia enzimelor gluconeogenice și rata producției de glucoză. În mușchi, ea stimulează transportul de glucoză și oxidarea acizilor grași, parțial prin activarea adenozin-monofosfat-kinazei (AMP). Adiponectina este scăzută în sindromul metabolic. Contribuția relativă a deficienței de adiponectină versus supraabundența citokinelor proinflamatorii rămâne încă neclară.

CARACTERISTICI CLINICE

Semne și simptome

Sindromul metabolic este în mod tipic neasociat unei simptomatologii specifice. La examenul fizic obiectiv, circumferința taliei și tensiunea arterială pot fi mărite. Prezența unuia sau a ambelor semne ar trebui să alerteze clinicianul să caute anomalii biochimice care ar putea sugera diagnosticul de sindrom metabolic. Rareori, lipoatrofia sau acanthosis nigricans pot fi decelate la examenul clinic. Din cauza faptului că aceste semne obiective sunt în mod tipic asociate cu forme severe de rezistență la insulină, clinicianul trebuie să se aștepte să găsească și alte componente ale sindromului metabolic.

Patologii asociate

Boala cardiovasculară

Riscul relativ al debutului unei boli cardiovasculare la pacienții cu sindrom metabolic, în absența diabetului zaharat, este în medie de 1,5-3 ori mai mare. Cu toate acestea, într-un studiu derulat pe 8 ani, la care au participat femei și bărbați de vârstă medie (FOS - Studiul Offspring Framingham), riscul atribuit populației, pentru pacienții cu sindrom metabolic, de a dezvolta o boală cardiovasculară este de 34% pentru bărbați și de numai 16% pentru femei. În același studiu, atât sindromul metabolic, cât și diabetul zaharat s-au dovedit factori predictivi pentru accident vascular cerebral ischemic, cu un risc mai crescut pentru pacienții cu sindrom metabolic decât pentru pacienții cu diabet zaharat (19% vs. 7%), în mod particular la femei (27% vs. 5%). Pacienții cu sindrom metabolic au, de asemenea, și un risc crescut de a dezvolta boală vasculară periferică.

Diabetul zaharat tip 2

Riscul de a dezvolta diabet zaharat tip 2 la pacienții cu sindrom metabolic este de 3-5 ori mai mare decât la populația sănătoasă. În studiul FOS de 8 ani pe bărbați și femei de vârstă mijlocie, riscul atribuit populației de a dezvolta diabet zaharat tip 2 a fost de 62% la bărbați și de 47% la femei.

Alte patologii asociate

Pe lângă caracteristicile asociate în mod specific cu sindromul metabolic, rezistența la insulină este însoțită și de alte alterări metabolice, care includ creșterea apoB și a apoC-III, a acidului uric, a factorilor protrombotici (fibrinogen, inhibitorul activatorului de plasminogen-1), a vâscozității serului, a dimetilargininei asimetrice, a homocisteinei, a numărului de celule albe din sânge, a citokinelor proinflamatorii, a CRP (proteina C reactivă) și a microalbuminuriei, steatoza hepatică non-alcoolică (NAFLD) și/sau steatohepatita non-alcoolică (NASH), sindromul ovarelor polichistice (SOPC) și apneea obstructivă de somn.

Steatoza hepatică non-alcoolică

Steatoza hepatică este o afecțiune relativ frecventă, caracterizată prin asocierea acumulării de trigliceride și a inflamației. Steatoza hepatică este întânită la 2-3% din populația Statelor Unite și a altor țări vestice. Odată cu creșterea prevalenței obezității/supraponderalității și a sindromului metabolic, această afecțiune ar putea deveni cea mai comună cauză de boală hepatică în stadiu final și carcinom hepatocelular.

Hiperuricemia

Hiperuricemia reflectă defectele de acțiune ale insulinei asupra reabsorbției tubulare renale de acid uric, în timp ce creșterile dimetilargininei asimetrice, un inhibitor endogen al sintezei oxidului nitric, se asociază cu disfuncția endotelială. Microalbuminuria ar putea fi, de asemenea, cauzată de alterarea fiziopatologiei endoteliale în condițiile apariției rezistenței la insulină.

Sindromul ovarelor polichistice

(Vezi, de asemenea, Cap. 10) Sindromul ovarelor polichistice se asociază sindromului metabolic în proporție de 40-50%. Femeile care prezintă acest sindrom au de 2-4 ori mai multe șanse să sufere și de sindrom metabolic în comparație cu cele care nu au SOPC.

Apneea obstructivă de somn

Apneea obstructivă de somn este asociată frecvent cu obezitatea, hipertensiunea arterială, creșteri ale citokinelor circulante, IGT și rezistența la insulină. Cu aceste asocieri nu este surprinzător că sindromul metabolic este prezent frecvent. Mai mult, atunci când se compară markerii biologici ai rezistenței la insulină ai pacienților cu apnee obstructivă de somn cu cei ai martorilor de control cu aceeași greutate, se decelează faptul că rezistența la insulină este mai severă la pacienții cu apnee obstructivă de somn. Tratmentul cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) îmbunătățește sensibilitatea la insulină.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al sindromului metabolic se bazează pe îndeplinirea criteriilor listate în Tabelul 18-1, folosind atât mijloace de laborator, cât și examenul obiectiv. Istoricul bolii ar trebui să includă și evaluarea simptomelor pentru apnee obstructivă de somn la toți pacienții și pentru sindromul ovarelor polichistice la femeile în premenopauză. Antecedentele heredo-colaterale vor fi de ajutor

Adiponectina

Adiponectina este o citokină anti-inflamatorie produsă exclusiv de adipocite. Adiponectina crește sensibilitatea la insulină și inhibă mulți pași ai procesului inflamator. În ficat, adiponectina inhibă expresia enzimelor gluconeogenice și rata producției de glucoză. În mușchi, ea stimulează transportul de glucoză și oxidarea acizilor grași, parțial prin activarea adenozin-monofosfat-kinazei (AMP). Adiponectina este scăzută în sindromul metabolic. Contribuția relativă a deficienței de adiponectină versus supraabundența citokinelor proinflamatorii rămâne încă neclară.

CARACTERISTICI CLINICE

Semne și simptome

Sindromul metabolic este în mod tipic neasociat unei simptomatologii specifice. La examenul fizic obiectiv, circumferința taliei și tensiunea arterială pot fi mărite. Prezența unuia sau a ambelor semne ar trebui să alerteze clinicianul să caute anomalii biochimice care ar putea sugera diagnosticul de sindrom metabolic. Rareori, lipoatrofia sau acanthosis nigricans pot fi decelate la examenul clinic. Din cauza faptului că aceste semne obiective sunt în mod tipic asociate cu forme severe de rezistență la insulină, clinicianul trebuie să se aștepte să găsească și alte componente ale sindromului metabolic.

Patologii asociate

Boala cardiovasculară

Riscul relativ al debutului unei boli cardiovasculare la pacienții cu sindrom metabolic, în absența diabetului zaharat, este în medie de 1,5-3 ori mai mare. Cu toate acestea, într-un studiu derulat pe 8 ani, la care au participat femei și bărbați de vârstă medie (FOS - Studiul Offspring Framingham), riscul atribuit populației, pentru pacienții cu sindrom metabolic, de a dezvolta o boală cardiovasculară este de 34% pentru bărbați și de numai 16% pentru femei. În același studiu, atât sindromul metabolic, cât și diabetul zaharat s-au dovedit factori predictivi pentru accident vascular cerebral ischemic, cu un risc mai crescut pentru pacienții cu sindrom metabolic decât pentru pacienții cu diabet zaharat (19% vs. 7%), în mod particular la femei (27% vs. 5%). Pacienții cu sindrom metabolic au, de asemenea, și un risc crescut de a dezvolta boală vasculară periferică.

Diabetul zaharat tip 2

Riscul de a dezvolta diabet zaharat tip 2 la pacienții cu sindrom metabolic este de 3-5 ori mai mare decât la populația sănătoasă. În studiul FOS de 8 ani pe bărbați și femei de vârstă mijlocie, riscul atribuit populației de a dezvolta diabet zaharat tip 2 a fost de 62% la bărbați și de 47% la femei.

Alte patologii asociate

Pe lângă caracteristicile asociate în mod specific cu sindromul metabolic, rezistența la insulină este însoțită și de alte alterări metabolice, care includ creșterea apoB și a apoC-III, a acidului uric, a factorilor protrombotici (fibrinogen, inhibitorul activatorului de plasminogen-1), a vâscozității serului, a dimetilargininei asimetrice, a homocisteinei, a numărului de celule albe din sânge, a citokinelor proinflamatorii, a CRP (proteina C reactivă) și a microalbuminuriei, steatoza hepatică non-alcoolică (NAFLD) și/sau steatohepatita non-alcoolică (NASH), sindromul ovarelor polichistice (SOPC) și apneea obstructivă de somn.

Steatoza hepatică non-alcoolică

Steatoza hepatică este o afecțiune relativ frecventă, caracterizată prin asocierea acumulării de trigliceride și a inflamației. Steatoza hepatică este întânită la 2-3% din populația Statelor Unite și a altor țări vestice. Odată cu creșterea prevalenței obezității/supraponderalității și a sindromului metabolic, această afecțiune ar putea deveni cea mai comună cauză de boală hepatică în stadiu final și carcinom hepatocelular.

Hiperuricemia

Hiperuricemia reflectă defectele de acțiune ale insulinei asupra reabsorbției tubulare renale de acid uric, în timp ce creșterile dimetilargininei asimetrice, un inhibitor endogen al sintezei oxidului nitric, se asociază cu disfuncția endotelială. Microalbuminuria ar putea fi, de asemenea, cauzată de alterarea fiziopatologiei endoteliale în condițiile apariției rezistenței la insulină.

Sindromul ovarelor polichistice

(Vezi, de asemenea, Cap. 10) Sindromul ovarelor polichistice se asociază sindromului metabolic în proporție de 40-50%. Femeile care prezintă acest sindrom au de 2-4 ori mai multe șanse să sufere și de sindrom metabolic în comparație cu cele care nu au SOPC.

Apneea obstructivă de somn

Apneea obstructivă de somn este asociată frecvent cu obezitatea, hipertensiunea arterială, creșteri ale citokinelor circulante, IGT și rezistența la insulină. Cu aceste asocieri nu este surprinzător că sindromul metabolic este prezent frecvent. Mai mult, atunci când se compară markerii biologici ai rezistenței la insulină ai pacienților cu apnee obstructivă de somn cu cei ai martorilor de control cu aceeași greutate, se decelează faptul că rezistența la insulină este mai severă la pacienții cu apnee obstructivă de somn. Tratmentul cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) îmbunătățește sensibilitatea la insulină.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al sindromului metabolic se bazează pe îndeplinirea criteriilor listate în Tabelul 18-1, folosind atât mijloace de laborator, cât și examenul obiectiv. Istoricul bolii ar trebui să includă și evaluarea simptomelor pentru apnee obstructivă de somn la toți pacienții și pentru sindromul ovarelor polichistice la femeile în premenopauză. Antecedentele heredo-colaterale vor fi de ajutor

pentru a determina riscul de boală cardiovasculară şi diabet zaharat. Tensiunea arterială şi circumferinţa taliei aduc informaţii necesare diagnosticului pozitiv.

Teste de laborator

Nivelul glicemiei şi al lipidelor à jeun sunt utile pentru identificarea prezenţei sindromului metabolic. Măsurarea altor markeri biologici asociaţi rezistenţei la insulină poate fi individualizată, în funcţie de pacient. Aceste teste pot include apoB, proteina C reactivă de mare sensibilitate, fibrinogen, acid uric, microalbumina urinară şi teste funcţionale hepatice. Un studiu al somnului va fi necesar dacă pacientul prezintă simptome de apnee obstructivă de somn. Dacă se suspicionează SOPC pe baza manifestărilor clinice şi a anovulaţiei, se vor determina nivelurile testosteronului, ale hormonului luteinizant şi ale hormonului foliculostimulant.

TRATAMENT Sindromul metabolic

STILUL DE VIAŢĂ (Vezi, de asemenea, Cap 17) Obezitatea este forţa motrice din spatele sindromului metabolic. Astfel, scăderea greutăţii este abordarea primară în tratamentul acestui sindrom. Odată cu scăderea în greutate îmbunătăţirea rezistenţei la insulină este însoţită şi de alte modificări favorabile ale multor altor componente ale sindromului metabolic. În general, recomandările pentru scădere în greutate cuprind o combinaţie între restricţia calorică, creşterea activităţii fizice şi modificări comportamentale. Pentru scăderea în greutate restricţia calorică este cea mai importantă componentă, în timp ce creşterea activităţii fizice este foarte importantă pentru menţinerea acestei scăderi. Unele – dar nu toate – probe sugerează faptul că adăugarea exerciţiului fizic pe lângă restricţia calorică ar putea avea ca rezultat o scădere mai importantă a greutăţii din depozitele viscerale. Tendinţa de redobândire a greutăţii după o dietă de succes subliniază nevoia de schimbări ale comportamentului alimentar de lungă durată.

Dieta Înainte de prescrierea unei diete, pentru a scădea în greutate este important să se sublinieze faptul că este necesară o lungă perioadă de timp pentru a ajunge la o masă adipoasă corespunzătoare; astfel corecţia masei adipoase nu trebuie să survină rapid. În baza faptului că apoximativ 3 500 kcal= 500 g de grăsime, o restricţie de aproximativ 500 de kcal pe zi este echivalentă cu o reducere a ţesutului adipos de 500 g pe săptămână. Dietele care se bazează pe restricţia de carbohidraţi au ca rezultat o scădere iniţială rapidă în greutate. Cu toate acestea, după un an, valoarea scăderii în greutate este de obicei neschimbată. Astfel, complianţa la dietă este mai importantă decât tipul de dietă ales. Mai mult decât atât, există o anumită îngrijorare cu privire la dietele îmbogăţite în acizi graşi saturaţi, mai ales la pacienţii cu risc de boală cardiovasculară. Prin urmare, ar trebui să se încurajeze adoptarea unei diete de calitate superioară (bazată pe fructe, legume, cereale integrale, carne slabă şi peşte) pentru a se obţine beneficii maximale.

Activitatea fizică Înainte ca pacienţii cu sindrom metabolic să fie încurajaţi să se implice într-o activitate fizică mai solicitantă, trebuie să ne asigurăm că această activitate nu implică mai multe riscuri decât beneficii. Unii pacienţi cu risc crescut ar trebui să fie întâi evaluaţi din punct de vedere cardiovascular înainte de implicarea într-un proces de activitate fizică. Pentru un participant sedentar ar trebui încurajată o creştere progresivă a activităţii fizice, pentru a creşte complianţa şi a evita rănirea. În ciuda faptului că activitatea fizică poate duce la o scădere moderată a circumferinţei taliei, este nevoie de 60-90 de minute de exerciţiu zilnic pentru a obţine rezultate. Chiar dacă un adult obez sau supraponderal va fi incapabil de a atinge acest nivel crescut de activitate fizică, el va obţine beneficii semnificative după un exerciţiu fizic de intensitate moderată de cel puţin 30 de minute pe zi. Scăderile calorice obţinute după 30 de minute de variate exerciţii fizice pot fi găsite la următoare adresă: *http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3040364*. În altă ordine de idei, o varietate de activităţi de rutină precum grădinăritul, mersul pe jos şi curăţenia casei implică o cheltuială calorică moderată. Astfel, activitatea fizică nu trebuie să fie definită numai în funcţie de exerciţii fizice formale, precum alergatul, înotul sau tenisul.

Obezitatea (vezi, de asemenea, şi Cap. 17) La unii pacienţi care suferă de sindrom metabolic, opţiunile de tratament trebuie să fie extinse mai departe de intervenţia asupra stilului de viaţă. Medicamentele de slăbire se împart în două mari clase: supresoare ale apetitului şi inhibitoare ale absorbţiei. Printre supresorii apetitului aprobaţi de Food and Drug Administration (FDA) din Statele Unite se află fentermina (pentru folosinţă pe termen scurt, numai 3 luni) şi sibutramina. Orlistatul inhibă absorbţia grăsimilor cu aproximativ 30% şi are un efect moderat în comparaţie cu placebo (scădere în greutate de aproximativ 5%). A fost demonstrat faptul că Orlistatul reduce incidenţa diabetului zaharat tip 2, acest efect fiind evident la pacienţii cu IGT.

Chirurgia bariatrică este o opţiune pentru pacienţii cu sindrom metabolic care au un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 40 kg/m^2 sau 35 kg/m^2 cu comorbidităţi. Bypass-ul gastric are ca rezultat o scădere dramatică în greutate şi o ameliorare a caracteristicilor sindromului metabolic. S-a realizat şi o îmbunătăţire a supravieţuirii.

LDL COLESTEROLUL (vezi, de asemenea, Cap. 21) Raționamentul NCEP: ATPIII a fost de a se dezvolta criterii sugestive pentru sindromul metabolic, care să meargă mai departe de determinarea LDL-colesterolului pentru a se identifica şi reduce riscul de boală cardiovasculară. Prima condiţie a studiului a fost că ţelurile asupra LDL-colesterolului au fost deja atinse, iar dovezile au arătat o reducere liniară a evenimentelor cardiovasculare direct proporţională cu scăderea progresivă a LDL-colesterolului. Pentru pacienţii cu sindrom metabolic şi diabet zaharat, nivelul LDL-colesterolului ar trebui să scadă sub 100 de mg/dL şi poate chiar mai mult pentru pacienţii cu antecedente cardiovasculare. Pentru pacienţii cu sindrom metabolic fără diabet zaharat, scorul de risc Framingham ar putea prezice un risc cardiovascular de 20% pe 10 ani. La aceşti pacienţi, LDL-colesterolul ar trebui redus sub 100 mg/dL. Pentru un risc de sub 20% pe 10 ani, nivelul LDL-colestrolului de atins este de sub 130 mg/dL.

Ar trebui luate în considerare dietele restricţionate în grăsimi saturate (mai puţin de 7% calorii), grăsimi *trans* (cât mai puţine posibil) şi colesterol (mai puţin de 200 de mg zilnic). Dacă nivelul LDL-colesterolului rămâne mai ridicat decât ţelul stabilit, este necesară intervenţia farmacologică. De obicei tratamentul de elecţie în primă fază este reprezentat de statine (inhibitorii HMG-CoA reductazei) care produc o scădere de 20-60% a LDL-colesterolului. De notat este faptul că pentru orice dublare a dozei de statine se va produce o scădere adiţională a nivelului de colesterol de doar 6%. Efectele adverse sunt rare şi includ creşterea transaminazelor hepatice şi/sau miopatie. Ezetimibe, inhibitorul absorbţiei colesterolului, este foarte bine tolerat şi ar trebui să fie o a doua opţiune. Ezetimibe reduce, tipic, nivelul colesterolului cu 15-20%. Sechestranţii de acizi biliari, colestiraminele şi colestipolul, sunt mai eficienţi decât ezetimibe, dar trebuie folosiţi cu precauţie la pacienţii cu sindrom metabolic, pentru că pot creşte nivelul trigliceridelor. În general, sechestranţii de acizi biliari nu ar trebui administraţi când nivelul trigliceridelor à jeun este > 200 mg/dL. Efectele secundare ale acestora includ simptome gastrointestinale (eructaţii, meteorism, constipaţie, iritaţie, palatabilitate). Acidul nicotinic are acţiune moderată asupra scăderii LDL-colesterolului (mai puţin de 20%). Fibraţii sunt o opţiune bună de a scădea LDL-colesterolul când nivelul acestuia şi al trigliceridelor este crescut. Din acest grup, fenofibratul ar putea fi mai eficace decât gemfibrozilul.

TRIGLICERIDELE Studiul NCEP:ATPIII şi-a îndreptat atenţia mai degrabă asupra colesterolului non-HDL decât asupra trigliceridelor. Cu toate acestea, este recomandat a se păstra un nivel de trigliceride à jeun < 150 mg/dL. În general, nivelul trigliceridelor à jeun se corelează cu valoarea scăderii în greutate. Pentru a scădea numărul trigliceridelor este nevoie de o scădere în greutate > 10%.

Medicamentele de elecţie pentru a scădea nivelul trigliceridelor sunt fibraţii (gemfibrozil sau fenofibraţi), care au o eficacitate de scădere de 35-50%. Administrarea concomintentă cu medicamente metabolizate de sistemul citocromului P450 3A4 (inclusiv unele statine) creşte semnificativ riscul de miopatie. În aceste cazuri, fenofibratul este de preferat. În studiul Veterans Affairs HDL Intervention (VA-HIT), gemfibrozilul a fost administrat bărbaţilor cunoscuţi cu boală coronariană şi nivel de HDL-colesterol mai mic de 40 mg/dL. Beneficii asupra ratei mortalităţii şi a evenimentelor coronariene au fost identificate mai ales la bărbaţii care sufereau de hiperinsulinism şi/sau diabet, mulţi dintre aceştia fiind diagnosticaţi retrospectiv cu sindrom metabolic. Valoarea scăderii trigliceridelor în studiul VA-HIT nu s-a putut corela cu beneficiile. Deşi nivelul de LDL-colesterol nu a scăzut, o scădere a numărului particulelor de LDL-colesterol a fost asociată cu beneficii pe termen lung. În ciuda faptului că s-au efectuat numeroase alte studii, nu s-a putut stabili o legătură între folosirea fibraţilor pentru a reduce nivelul trigliceridelor şi reducerea riscului cardiovascular.

Alte medicamente care scad nivelul trigliceridelor sunt statinele, acidul nicotinic şi doze mari de acizi graşi omega-3. Când se preferă statinele pentru a micşora nivelul trigliceridelor, se vor folosi doze mari în cazul statinelor mai puţin potente (lovastatin, pravastatin, fluvastatin) şi moderate în cazul statinelor mai potente (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin). Efectul acidului nicotinic asupra nivelului de trigliceride à jeun este dependent de doză şi mai mic decât cel al fibraţilor (aproximativ 20-40%). La pacienţii cu sindrom metabolic şi diabet, acidul nicotinic ar putea creşte nivelul glicemiei à jeun. Preparatele din acizi graşi omega-3 care includ doze crescute de acid docosahexaenoic şi acid eicosapentaenoic (aproximativ 3-4,5 g zilnic) scad nivelul trigliceridelor à jeun cu aproximativ 40%. Nu interacţionează cu statinele sau fibraţii, iar efectul advers principal este eructaţia cu gust de peşte. Acestea ar putea fi parţial blocate de ingestia preparatelor după îngheţare. Nu s-au publicat încă rezultate ale studiilor clinice făcute asupra utilizării acidului nicotinic sau a preparatelor cu doză mare de acizi graşi omega-3.

HDL COLESTEROLUL În afara scăderii în greutate, există foarte puţine preparate modificatoare ale lipidelor cu proprietatea de a creşte nivelul de HDL-colesterol. Statinele, fibraţii şi sechestranţii de acizi biliari au efecte modeste (5-10%), iar ezetimibe şi acizii graşi omega-3 nu au niciun efect asupra nivelului de HDL-colesterol. Acidul nicotinic este singurul medicament cu

proprietăţi predictibile asupra creşterii HDL-colesterolului. Răspunsul la acest tratament este dependent de doză şi poate creşte nivelul HDL-colesterolului cu aproximativ 30%. Există dovezi limitate în prezent asupra beneficiilor cardiovasculare, independent de scăderea LDL-colesterolului, aduse de creşterea nivelului de HDL-colesterol la pacienţii cu sindrom metabolic.

TENSIUNEA ARTERIALĂ A fost stabilită deja o relaţie directă între tensiunea arterială şi rata mortalităţii indiferent de cauze, inclusiv la pacienţii care suferă de hipertensiune arterială (> 140/90 mmHg) versus prehipertensiune arterială (> 120/80 mmHg, dar < 140/90mmHg) versus indivizi cu tensiune arterială normală (< 120/80 mmHg). La pacienţii cu sindrom metabolic fără diabet, antihipertensivele de primă elecţie sunt inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (ECA) sau blocantele receptorilor de angiotensină II, deoarece aceste două mari clase au un efect de reducere a incidenţei diabetului zaharat tip 2. Pentru toţi pacienţii hipertensivi se va recomanda o dietă săracă în sare şi bogată în fructe, legume şi produse lactate cu conţinut scăzut în grăsimi. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu ar putea fi un ajutor în menţinerea tensiunii arteriale sub control.

MODIFICAREA NIVELULUI GLICEMIEI BAZALE (Vezi, de asemenea, Cap. 19) La pacienţii cu sindrom metabolic şi diabet zaharat tip 2, controlul agresiv al glicemiei poate avea un impact asupra nivelului de trigliceride à jeun şi/sau asupra HDL-colesterolului. La pacienţii care prezintă alterarea nivelului glicemiei à jeun (IGF) fără un diagnostic de diabet zaharat schimbarea stilului de viaţă, restricţiile dietetice lipidice şi o creştere a activităţii fizice s-au corelat cu o incidenţă scăzută a diabetului zaharat tip 2. S-a demonstrat, de asemenea, că metforminul reduce incidenţa diabetului, deşi efectul a fost inferior celui obţinut prin schimbarea stilului de viaţă.

REZISTENŢA LA INSULINĂ (Vezi, de asemenea, Cap. 19) Mai multe clase de medicamente [biguanidele, tiazolidindionele (TZD)] cresc sensibilitatea la insulină. Din cauza faptului că rezistenţa la insulină este principalul mecanism fiziopatologic al sindromului metabolic, medicamentele reprezentative ale acestor clase îi scad prevalenţa. Atât metforminul, cât şi TZD stimulează acţiunea insulinei în ficat şi inhibă producţia endogenă de glucoză. TZD, dar nu şi metforminul, cresc asimilarea glucozei, mediată de insulină în muşchi şi ţesut adipos. S-au remarcat beneficii ale ambelor clase de medicamente la pacientele cu sindrom al ovarelor polichistice şi steatoză hepatică non-alcoolică; s-a demonstrat că aceste medicamente reduc markerii inflamatori şi LDL-colesterolul.

CAPITOLUL 19

DIABETUL ZAHARAT

Alvin C. Powers

Diabetul zaharat (DZ) se referă la un grup de anomalii metabolice comune, caracterizate prin același fenotip al hiperglicemiei. Multiplele tipuri distincte de DZ sunt cauzate de o interacțiune complexă între factori genetici și de mediu. În funcție de etiologia DZ, factorii care contribuie la instalarea hiperglicemiei includ reducerea secreției de insulină, scăderea utilizării glucozei și creșterea producției de glucoză. Dereglările metabolice asociate DZ cauzează schimbări fiziopatologice secundare multiple de organ, fapt care aruncă o mare povară atât asupra individului ce suferă de diabet, cât și asupra sistemului de sănătate. În Statele Unite, DZ este cauza principală a bolii renale în stadiu terminal, amputațiilor de etiologie non-traumatică de membre inferioare și a cecității la adulți. De asemenea, această patologie predispune la boli cardiovasculare. Din cauza incidenței care se află în creștere la nivel mondial, DZ va deveni cauza principală de morbiditate și mortalitate în viitorul apropiat.

CLASIFICARE

DZ se clasifică în funcție de procesele patogenice care duc la hiperglicemie, spre deosebire de criteriile anterioare, precum vârsta debutului sau tipul terapiei (**Fig. 19-1**). Cele două mari categorii ale DZ sunt numite tipul 1 și tipul 2 (**Tabel 19-1**). Ambele tipuri de diabet zaharat sunt precedate de o perioadă de homeostazie anormală a glucozei în timp ce procesele patogenice progresează. Diabetul zaharat de tip 1 este rezultatul unei deficiențe complete sau aproape totale de insulină. Diabetul zaharat de tip 2 este un grup heterogen de tulburări caracterizat de grade variabile de rezistență la insulină, de secreție alterată a insulinei și producție crescută a glucozei. Diferite defecte genetice și metabolice ale acțiunii insulinei și/sau secreției acesteia dau naștere fenotipului obișnuit de hiperglicemie în DZ tip 2 și au potențiale implicații terapeutice importante acum când sunt disponibili diverși agenți farmacologici care acționează precis asupra anomaliilor metabolice. DZ tip 2 este precedat de o perioadă de homeostazie anormală

		Hiperglicemie			
		Prediabet[a]	Diabet zaharat		
Tipuri de diabet	Toleranță normală la glucoză	Alterarea glucozei à jeun sau toleranță alterată la glucoză	Nu este necesară insulina	Insulina este necesară pentru control	Insulina este necesară pentru supraviețuire
Tipul 1					
Tipul 2					
Alte tipuri specifice					
Diabet gestațional					
Timp (ani)					
FPG	<5,6 mmol/L (100 mg/dL)	5,6–6,9 mmol/L (100–125 mg/dL)	≥7,0 mmol/L (126 mg/dL)		
2-h PG	<7,8 mmol/L (140 mg/dL)	7,8–11,0 mmol/L (140–199 mg/dL)	≥11,1 mmol/L (200 mg/dL)		
A1C	<5,6%	5,7–6,4%	≥6.5%		

FIGURA 19-1

Spectrul homeostaziei glucozei și al diabetului zaharat (DZ). Spectrul între toleranța normală la glucoză și DZ tip 1, tip 2, alte tipuri specifice de diabet și diabet gestațional este prezentat de la stânga la dreapta. În majoritatea tipurilor de diabet, individul ajunge de la o toleranță normală la glucoză la alterarea toleranței la glucoză și apoi la DZ (acestea nu trebuie văzute ca niște categorii absolute, ci ca un spectru). Săgețile arată că modificările toleranței la glucoză pot fi bidirecționale în unele tipuri de diabet. De exemplu, indivizii cu DZ tip 2 care scad în greutate pot să revină la categoria toleranță alterată la glucoză; în cazul DZ gestațional, pacienta poate reveni după naștere la toleranță alterată la glucoză sau chiar la toleranță normală la glucoză. Glucoza à jeun (FPG), glucoza plasmatică la 2 ore (PG) după un test de provocare și A1C pentru diferitele categorii de toleranță la glucoză sunt prezentate în partea inferioară a figurii. Aceste valori nu se aplică diagnosticului DZ gestațional. OMS recomandă un FPG de 110-125 mg/dL pentru categoria prediabet. Unele tipuri de DZ pot sau nu să necesite insulină pentru supraviețuire. [a]Unii cercetători folosesc termenul „risc crescut pentru diabet" (ADA) sau „hiperglicemie intermediară" (OMS) în loc de „prediabet". (*Adaptat după American Diabetes Association: Diabetes Care 30:S4, 2007.*)

TABELUL 19-1
CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A DIABETULUI ZAHARAT

I. Diabet zaharat tip 1 (distrugerea celulelor beta, determinând de obicei deficiență insulinică absolută)
   A. Mediat imun
   B. Idiopatic
II. Diabet zaharat tip 2 (poate varia de la rezistență insulinică predominantă, cu deficiență relativă de insulină, la defect de secreție predominant insulinic, cu rezistență la insulină)
III. Alte tipuri specifice de diabet zaharat
   A. Defecte genetice ale funcției celulelor beta, caracterizate prin mutații în:
      1. Factorul hepatocitic de transcripție nucleară (HNF) 4α (MODY 1)
      2. Glucokinază (MODY 2)
      3. HNF-1α (MODY 3)
      4. Factorul 1 promotor insulinic (IPF-1; MODY 4)
      5. HNF-1β (MODY 5)
      6. NeuroD1 (MODY 6)
      7. ADN mitocondrial
      8. Subunități ale canalelor de potasiu ATP-senzitive
      9. Proinsulină sau insulină
   B. Defecte genetice ale acțiunii insulinei
      1. Rezistență la insulină tip A
      2. Leprechaunism
      3. Sindromul Rabson-Mendenhall
      4. Sindroame lipodistrofice
   C. Afecțiuni ale pancreasului exocrin – pancreatită, pancreatectomie, neoplasm, fibroză chistică, hemocromatoză, pancreatopatie fibrocalculoasă, mutații ale carboxil ester lipazei
   D. Endocrinopatii – acromegalie, sindrom Cushing, glucagonom, feocromocitom, hipertiroidism, somatostatinom, aldosteronom
   E. Induse de medicamente sau substanțe chimice – glucocorticoizi, vacor (un rodenticid), pentamidină, acid nicotinic, diazoxid, agoniști beta-adrenergici, tiazide, hidantoină, asparaginază, α-interferon, inhibitori proteazici
   F. Infecții – rubeolă congenitală, citomegalovirus, virus Coxsackie
   G. Forme rare de diabet mediat imun – sindromul omului rigid, anticorpi antireceptori insulinici
   H. Alte sindroame genetice asociate uneori cu diabetul zaharat – sindromul Wolfram, sindromul Down, sindromul Klinefelter, sindromul Turner, ataxia Friedreich, coreea Huntington, sindromul Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotonică, porfiria, sindromul Prader-Willi
IV. Diabetul zaharat gestațional (DZG)

Abrevieri: MODY, diabetul tânărului cu debut la maturitate.
Sursă: adaptat după American Diabetes Association: Diabetes Care 34:S11, 2011.

glucozei, clasificată ca alterarea glucozei à jeun (IGT) sau toleranță alterată la glucoză (IGT).

Două mari caracteristici ale clasificării curente a DZ diferg din clasificările anterioare. În primul rând, termenii de *diabet zaharat insulino-dependent (IDDM)* și *diabet zaharat non-insulino-dependent* (NIDDM) sunt scoși din uz. Din moment ce mulți dintre pacienții care suferă de DZ tip 2 ajung într-un final să necesite tratament cu insulină pentru controlul glicemiei, folosirea termenului de diabet zaharat non-insulino-dependent a generat confuzii majore. O a doua diferență este faptul că vârsta nu mai este folosită ca un criteriu în clasificarea DZ. Deși DZ tip 1 se dezvoltă cel mai adesea înainte de a împlini vârsta de 30 de ani, un proces autoimun de distrucție a celulelor beta se poate dezvolta la orice vârstă. Se estimează că 5-10% dintre pacienții care dezvoltă diabet zaharat după vârsta de 30 ani au diabet zaharat tip 1. În ciuda faptului că diabetul zaharat tip 2 se dezvoltă tipic la o vârstă mai înaintată, este acum frecvent diagnosticat la copil și adultul tânăr, în mod particular la adolescentul obez.

ALTE TIPURI DE DIABET ZAHARAT

Alte etiologii ale diabetului zaharat includ defectele genetice specifice ale secreției sau ale acțiunii insulinei, anomaliile metabolice care alterează secreția insulinei, anomaliile mitocondriale și o mulțime de anomalii ce alterează toleranța la glucoză (Tabel 19-1). Diabetul tânărului cu debut la maturitate (MODY) este un subtip al DZ caracterizat printr-o moștenire autozomal dominantă, debut precoce al hiperglicemiei (de obicei < 25 de ani) și secreție alterată a insulinei (subiect dezvoltat în continuare). Mutațiile receptorului de insulină sunt etiologia unui grup rar de anomalii caracterizate printr-o rezistență severă la insulină.

DZ poate fi rezultatul unei boli a pancreasului exocrin atunci când majoritatea insulelor pancreatice sunt distruse. DZ asociat fibrozei chistice este important de luat în considerație. Hormonii care antagonizează acțiunile insulinei pot, de asemenea, conduce la DZ. Astfel, DZ este în mod frecvent o caracteristică a endocrinopatiilor precum acromegalia sau boala Cushing. Infecțiile virale au fost implicate în distrucția insulelor pancreatice, dar sunt o cauză extrem de rară de diabet zaharat. O formă de diabet zaharat tip 1 cu debut acut numit *diabet fulminant* a fost raportat în Japonia și ar putea fi asociat cu infecția virală a insulelor pancreatice.

DIABETUL ZAHARAT GESTAȚIONAL (DZG)

Intoleranța la glucoză care se dezvoltă în timpul sarcinii se clasifică sub formă de diabet gestațional. Rezistența la insulină se corelează cu schimbările metabolice survenite în timpul sarcinii târzii, iar nevoia crescută de insulină poate duce la toleranță alterată la glucoză sau diabet. Prevalența DZG este de 7% (cu o variație de 2-10%) în Statele Unite. Majoritatea acestor femei se întorc la o toleranță normală la glucoză postpartum, dar rămân cu un risc substanțial (35-60%) de a dezvolta diabet zaharat în următorii 10-20 de ani. Recomandarea actuală a International Diabetes and Pregnancy Study Group este ca diabetul diagnosticat la vizita inițială prenatală să fie clasificat ca diabet „evident" decât ca diabet gestațional.

EPIDEMIOLOGIE



Prevalența mondială a diabetului a crescut dramatic în ultimele două decenii, de la un număr estimativ de 30 de milioane de cazuri în 1985, până la 285 de milioane în 2010. Bazându-se pe tendințele actuale, Federația Internațională a Diabetului prezice faptul că 438 de milioane de indivizi vor suferi de diabet în anul 2030 (Fig. 19-2). În ciuda faptului că prevalența ambelor tipuri de diabet este în continuă creștere la nivel mondial, prevalența diabetului zaharat tip 2 suportă o creștere mult mai rapidă, probabil din cauza creșterii prevalenței obezității, a reducerii activității fizice pe măsură ce țările devin mai industrializate și a îmbătrânirii populației. În 2010, prevalența diabetului era de la 11,6% până la 30,9% în cele 10 țări cu prevalența cea mai ridicată a diabetului zaharat (Naurua, Emiratele Arabe Unite, Arabia Saudită, Mauritius, Bahrain, Reunion, Kuweit, Oman, Tonga, Malaysia – în ordinea descrescătoare a prevalenței, Fig. 19-2). În cele mai recente estimări în Statele Unite (2010), Centers for Didease Control and Prevention (CDC) estimează că 25,8 milioane de persoane, sau 8,3% din populație, au diabet (aproximativ 27% dintre pacienții cu diabet au fost nediagnosticați). Aproximativ 1,6 milioane de indivizi (> 20 ani) au fost diagnosticați cu diabet în anul 2010. Prevalența DZ crește cu vârsta. În anul 2010, prevalența DZ în Statele Unite a fost estimată la 0,2% la indivizii de până în 20 de ani și 11,3% la indivizii de peste 20 de ani. La indivizii cu vârsta peste 65 de ani prevalența diabetului zaharat a fost de 26,9%. Prevalența este similară pe sexe la majoritatea grupelor de vârstă (11,8 și respectiv 10,8% la indivizii de peste 20 de ani). Estimările mondiale prezic faptul că în anul 2030 majoritatea indivizilor afectați de diabet vor avea vârsta de 45-64 de ani.

Există o variație geografică considerabilă a incidenței ambelor tipuri de diabet zaharat. Scandinavia are cea mai mare incidență a DZ tip 1 (de exemplu, în Finlanda incidența este de 54,7/100 000 de locuitori pe an). În cercul Pacificului rata DZ tip 1 este mult mai scăzută (de exemplu, în Japonia și China incidența este de 0,6-2,4/100 000 de locuitori pe an), în Europa de Nord și Statele Unite există o rată intermediară (8-20/100 000 de locuitori pe an). Riscul crescut de DZ tip 1 se pare că reflectă riscul crescut de gene alele, antigene umane leucocitare HLA, în cadrul grupurilor etnice dintr-o anume localizare geografică. Prevalența DZ tip 2 și a prevestitorului acestuia IGT atinge valorile maximale în insulele Pacificului și Orientul Mijlociu și are valori intermediare în țări precum India și Statele Unite. Această variabilitate se datorează, cel mai probabil, unor factori genetici, comportamentali și de mediu. Prevalența DZ variază, de asemenea, în interiorul unor anumite grupuri etnice ale unei țări. De exemplu, CDC a estimat că prevalența DZ în funcție de vârstă în Statele Unite (> 20 de ani; 2007-2009) a fost de 7,1% la populația albă non-hispanică, 7,5% la americanii de origine asiatică, 11, 8% la hispanici și 12,6% la populația de culoare neagră non-hispanică. Nu există încă date statistice cu privire la indivizii care aparțin populațiilor de indieni nativi, nativi din Alaska sau nativi din insulele Pacificului, dar prevalența cel mai probabil depășește rata întâlnită la albii non-hispanici. Debutul DZ tip 2 apare, în medie, la o vârstă mai mică în grupurile etnice altele decât albii non-hispanici. În Asia, prevalența diabetului crește rapid, iar fenotipul diabetului pare să fie diferit de cel întâlnit în Europa și Statele Unite – debut la un indice de masă corporală mai mic și la o vârstă mai tânără, adipozitate viscerală mai marcată și o scădere a capacității secretorii a insulinei.

Diabetul zaharat este o cauză majoră de mortalitate, dar cele mai multe studii indică faptul că diabetul este cel mai probabil subraportat ca fiind o cauză de deces. În Statele Unite, diabetul a fost declarat a șaptea cauză de deces în anul 2007, o estimare recentă sugerează că ar fi a cincea

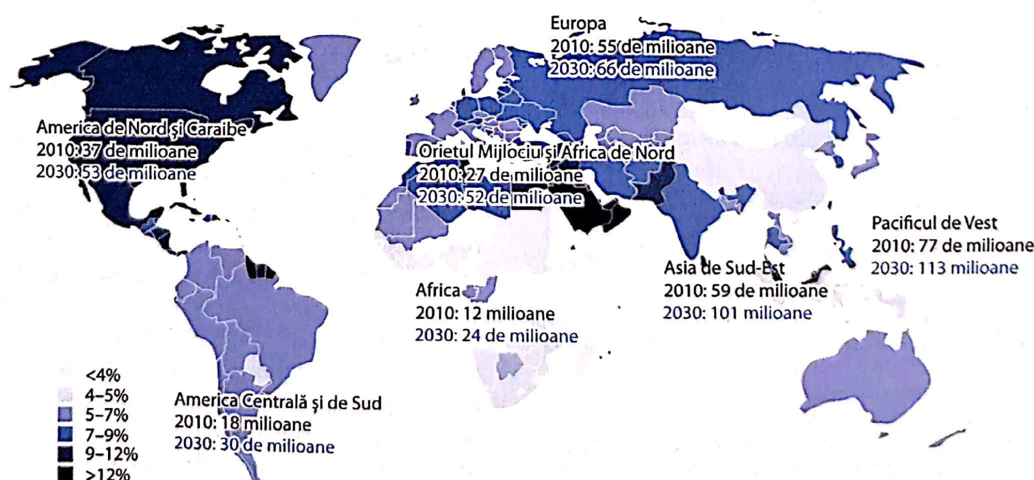


FIGURA 19-2

Prevalența pe glob a diabetului zaharat. Prevalența comparativă (%) a diabetului estimat (20-79 de ani), 2010. *(Utilizat cu permisiunea IDF Diabetes Atlas, the International Diabetes Foundation, 2009.)*

cauză de deces la nivel mondial şi că a fost responsabil pentru 4 milioane de decese în 2010 (6,8% din numărul deceselor au fost atribuite diabetului la nivel mondial).

DIAGNOSTIC

Toleranța la glucoză este clasificată în trei mari categorii : homeostazie normală a glucozei, diabet zaharat şi homeostazie alterată la glucoză. Toleranța la glucoză poate fi evaluată folosind glucoza plasmatică à jeun (FGP), răspunsul la proba cu glucoză administrată oral sau prin hemoglobina glicozilată A1C. O toleranță normală la glucoză poate fi definită folosind următorii parametri: FPG < 5,6 mmol/L (100 mg/dL), glucoza plasmatică < 140 mg/dL (11,1 mmol/L) după testul toleranței orale la glucoză şi un A1C < 5,6%. International Expert Committee, ai cărui membri au fost numiți de American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes şi International Diabetes Federation, au emis criterii de diagnostic pentru DZ (Tabel 19-2), folosind următoarele premise : (1) glucoza plasmatică à jeun, răspunsul sistemic al unui test de administrare orală de glucoză (OGTT – testul de toleranță la glucoză administrată oral) şi A1C diferă de la individ la individ; (2) DZ este definit ca nivelul glicemiei la care apar complicațiile specifice diabetului, nu ca o deviație a valorii medii înregistrată în populație. De exemplu, prevalența retinopatiei la americanii nativi (populația de indieni Pima) începe să crească la FPG > 6,4 mmol/L (116 mg/ dL) (**Fig. 19-3**).

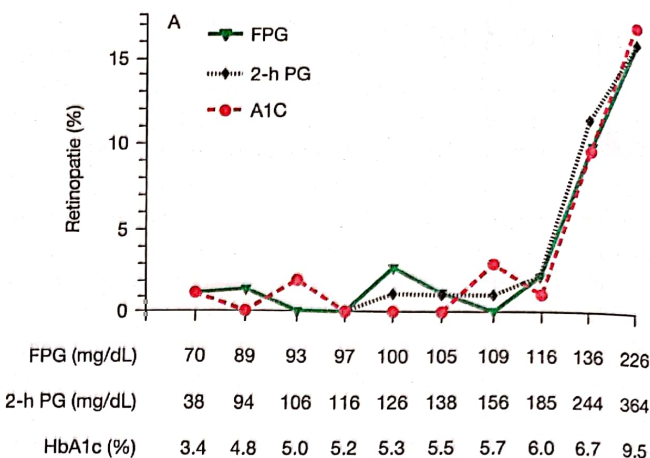
FPG > 7,0 mmol/L (126 mg/dL), glucoza > 11,1 mmol/L (200 mg/dL) la 2 ore, după un test de toleranță orală la glucoză, sau un A1C mai mare sau egal cu 6,5% certifică un diagnostic de DZ (Tabel 19-2). O concentrație plasmatică a glucozei mai mare de 11,1 mmol/L (200 mg/dL) descoperită accidental şi acompaniată de simptomele clasice ale DZ (poliurie, polidipsie, scădere în greutate) este de asemenea suficient pentru stabilirea diagnosticului de DZ (Tabel 19-2).

TABELUL 19-2

CRITERII PENTRU DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT

- Simptome de diabet zaharat şi glicemie aleatorie ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)[a] *sau*
- Glucoza plasmatică à jeun ≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL)[b] *sau*
- A1C > 6,5%[c] *sau*
- Glicemia la 2 ore ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL) în timpul testului de toleranță la glucoză orală[d]

[a] Aleator este definit ca independent de timpul trecut de la ultima masă.
[b] à jeun este definit ca un interval de 8 ore fără aport alimentar.
[c] Testul trebuie efectuat într-un laborator atestat.
[d] Testul trebuie efectuat utilizând o încărcare de glucoză echivalentă cu 75 g de glucoză anhidră dizolvată în apă; nu se recomandă folosirea de rutină.
Notă: în absența unei hiperglicemii neechivoce şi a unei decompensări metabolice acute, aceste criterii trebuie confirmate prin testări repetate într-o altă zi.
Sursă: American Diabetes Association: Diabetes Care 34:S11, 2011.



FPG (mg/dL)	70	89	93	97	100	105	109	116	136	226
2-h PG (mg/dL)	38	94	106	116	126	138	156	185	244	364
HbA1c (%)	3.4	4.8	5.0	5.2	5.3	5.5	5.7	6.0	6.7	9.5

FIGURA 19-3

Relația dintre complicațiile diabetice specifice şi toleranța la glucoză. Această figură arată incidența retinopatiei la indienii Pima, ca funcție a glucozei plasmatice à jeun (FPG), a glucozei plasmatice la 2 ore după testul oral de provocare cu 75 g de glucoză sau A1C. Incidența retinopatiei creşte accentuat când glicemia à jeun este > 116 mg/dL, glicemia la 2 ore > 185 mg/dL sau A1C > 6,5%. (Valorile glicemiei sunt date în mg/dL; pentru a le converti în mmol/L, se împart valorile la 18.) (*Copyright 2002, American Diabetes Association. După Diabetes Care 25[Suppl 1]:S5-S20, 2002.*)

Homeostazia anormală a glucozei (Fig 19-1) este definită prin: (1) FPG = 5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dL), care poate fi definit ca IFG [a se observa faptul că Organizația Mondială a Sănătății foloseşte un FPG de 6,1-6,9 mmol/L (110-125 mg/dL)], (2) nivelul plasmatic al glucozei între 7,8 şi 11 mmol/L (140 şi 199 mg/dL) după un test de toleranță orală la glucoză, ceea ce înseamnă o toleranță alterată la glucoză (IGT) sau (3) A1C cuprins între 5,7 şi 6,4%. A1C între 5,7 şi 6,4%, IFG şi IGT nu se identifică simultan la acelaşi pacient, dar indivizii din aceste 3 grupuri au un risc crescut de a progresa către diabet zaharat tip 2 sau boală cardiovasculară. Uneori se folosesc termenii „prediabet", „risc crescut de diabet" (ADA) sau „hiperglicemie intermediară" (Organizația Mondială a Sănătății) pentru a defini aceste categorii. Criteriile actuale de diagnostic al DZ pun accent pe faptul că A1C sau FPG sunt cele mai de încredere şi convenabile teste pentru identificarea DZ la indivizii asimptomatici. Testul toleranței orale la glucoză, deşi o metodă validă de diagnostic al DZ, nu este deseori folosită în clinică.

Diagnosticul de DZ ridică implicații profunde asupra individului atât din punct de vedere medical, cât şi economic. Astfel, anomaliile detectate la testele screening pentru diabet ar trebui repetate înainte de a definitiva diagnosticul de DZ, în afară de cazurile când există un nivel plasmatic al glucozei marcat sau anomalii metabolice marcate (Tabel 19-2). Aceste criterii permit, de asemenea, retragerea diagnosticului de DZ atunci când intoleranța la glucoză revine la normal.

TABELUL 19-3

FACTORII DE RISC PENTRU DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2
Antecedente familiale de diabet (părinți sau frați cu DZ tip 2)
Obezitate (IMC ≥ 25 kg/m²)
Inactivitate fizică
Rasă/etnie (de exemplu, afro-americani, americani nativi, americani de origine asiatică, locuitori din Insulele Pacificului)
Identificați anterior cu IFG, IGT sau un A1C de 5,7-6,4%
Istoric de DZG sau nașterea unui copil > 4 kg
Hipertensiune arterială (tensiune arterială ≥ 140/90 mmHg)
Nivelul HDL-colesterolului < 35 mg/dL (0,90 mmol/L) și/sau nivelul trigliceridelor > 250 mg/dL (2,82 mmol/L)
Sindromul ovarelor polichistice sau achantosis nigricans
Istoric de boală cardiovasculară

Abrevieri: DZG, diabet zaharat gestațional; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; IFG, glicemie à jeun alterată; IGT, toleranță alterată la glucoză;IMC, indexul de masă corporală.
Sursă: adaptat după American Diabetes Association: *Diabetes Care* 34:S11, 2011.

SCREENING

Folosirea la scară largă a FPG sau A1C ca teste de screening pentru DZ tip 2 este recomandată pentru că: (1) un număr substanțial de indivizi care îndeplinesc criteriile actuale sunt asimptomatici sau nu știu că suferă de această boală, (2) studiile epidemiologice arată că diabetul poate exista cu până la o decadă înaintea stabilirii diagnosticului, (3) unii pacienți cu DZ tip 2 au una sau mai multe complicații specifice diabetului la momentul stabilirii diagnosticului și (4) tratamentul DZ tip 2 poate influența favorabil evoluția naturală a DZ. ADA recomandă supunerea la testele de screening a tuturor indivizilor peste vârsta de 45 de ani o dată la 3 ani și folosirea testelor de screening la o vârstă mai mică dacă indivizii sunt supraponderali (IMC > 25 kg/m2) și au factori adiționali de risc pentru DZ (Tabel 19-3). Spre deosebire de diabetul zaharat tip 2, o perioadă de hiperglicemie asimptomatică este rar întâlnită în diabetul zaharat de tip 1. Un număr de markeri imunologici pentru DZ tip 1 devin accesibili (discutați mai jos), dar folosirea lor de rutină este descurajată în așteptarea identificării intervențiilor benefice din punct de vedere clinic pentru indivizii cu risc crescut de DZ tip 1.

BIOSINTEZA, SECREȚIA ȘI ACȚIUNEA INSULINEI

BIOSINTEZA

Insulina este produsă în celulele beta pancreatice. Se sintetizează inițial sub forma unui polipeptid precursor de 86 de aminoacizi, preproinsulină. Procesarea proteolitică ulterioară înlătură peptidul amino terminal cu rol de semnal, dând naștere proinsulinei. Proinsulina este înrudită structural cu factorii de creștere asemănători insulinei I și II, care se leagă slab de receptorul pentru insulină. Clivajul unui fragment rezidual intern de 31 de aminoacizi din proinsulină generează lanțurile A (21 de aminoacizi) și B (30 de aminoacizi) ale insulinei, care sunt conectate apoi prin legături disulfidice. Molecula matură de insulină și peptidul C sunt depozitate și secretate împreună din granulele secretorii ale celulelor beta. Din cauza faptului că peptidul C este mai lent decât insulina, acesta este un marker util al secreției de insulină și permite diferențierea între insulina endogenă și sursele exogene de insulină în evaluarea hipoglicemiei (Cap. 20 și 22). Celulele beta pancreatice secretă de asemenea un polipeptid amiloid de insulă (IAPP) sau amilina, un peptid de 37 de aminoacizi, împreună cu insulina. Rolul lui IAPP în fiziologie este incomplet elucidat, dar acesta este o componentă majoră a fibrilelor de amiloid întâlnite în insulele pancreatice ale pacienților cu diabet de tip 2, iar un analog al acestuia este adesea folosit în tratamentul diabetului de tip 1 și de tip 2. Insulina umană este produsă prin recombinarea ADN; alterările structurale ale acesteia la unul sau mai multe dintre reziduuri fac molecula să prezinte modificări ale caracteristicilor fizice și farmacologice (vezi în continuare în acest capitol).

SECREȚIA

Glucoza este cea care reglementează secreția de insulină de către celulele beta pancreatice, deși există și alți factori care influențează secreția de insulină, precum aminoacizii, cetonele, diverse nutrimente, peptidele gastrointestinale și neurotransmițătorii. Nivelurile de glucoză > 3,9 mmol/L (70 mg/dL) stimulează secreția de insulină prin creșterea translației și a procesării proteinelor. Stimularea secreției de insulină prin glucoză începe cu transportul acesteia în celulele beta pancreatice facilitată de un transportor de glucoză (Fig. 19-4). Fosforilarea glucozei de către glucokinază este pasul limitat de rată care controlează secreția de insulină reglată prin glucoză. Mai departe, metabolismul enzimei glucozo-6-fosfat intrat în glicoliză generează ATP, ceea ce inhibă activitatea unui canal de potasiu dependent de ATP. Acest canal este alcătuit din două proteine distincte : una dintre ele este locul de legare a unor hipoglicemiante cu administrare orală (de exemplu, sulfonil uree, meglitinide), iar cealaltă este un canal de potasiu ce reglează cantitatea acestuia în interior (Kir6.2). Inhibarea acestor canale de potasiu induce depolarizarea membranei celulare beta pancreatice, fapt ce deschide canalele de calciu dependente de voltaj (ceea ce duce la un influx de calciu) și stimulează secreția de insulină. Profilul secreției pancreatice dezvăluie un tipar pulsatil al eliberării hormonale, cu mici explozii secretorii o dată la 10 minute, suprapuse unei amplitudini oscilatorii de aproximativ 80-150 de minute. Acești hormoni sunt eliberați din celulele neuroendocrine ale tractului gastrointestinal ulterior ingestiei alimentare și amplifică secreția de insulină stimulată de glucoză și inhibă secreția de glucagon. Peptidul 1 asemănător glucagonului (GLP-1), cel mai potent dintre acești hormoni, este eliberat de celulele L ale intestinului subțire și stimulează secreția de insulină numai atunci când glucoza sangvină este mai mare decât nivelul atins după post alimentar. Analogii acestor hormoni sunt

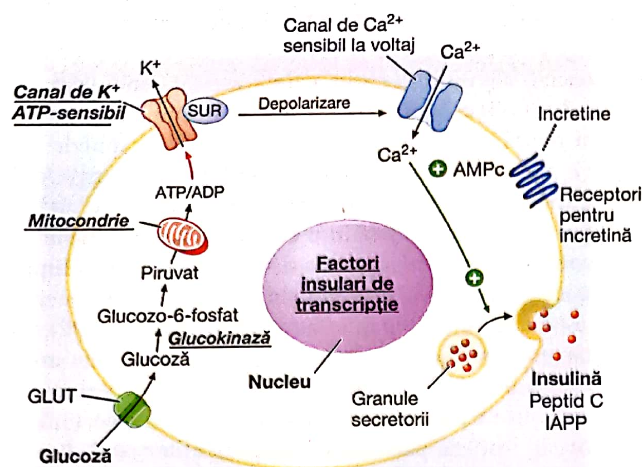


FIGURA 19-4
Mecanismele secreției insulinei stimulate de glucoză și anomaliile în diabetul zaharat. Glucoza și alte nutrimente reglează secreția de insulină de către celulele beta pancreatice. Glucoza este transportată printr-un transportor (GLUT1 la oameni, GLUT 2 la șoareci); metabolismul glucozei în celulele beta modifică activitatea canalelor ionice, determinând secreția de insulină. Receptorul SUR este locul de legare pentru anumite medicamente care acționează ca secretagogi insulinici. Mutațiile la nivelul evenimentelor sau al proteinelor sunt cauza diabetului tânărului cu debut la maturitate (MODY) sau a altor forme de diabet. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; AMPc, adenozin monofosfat ciclic; IAPP, polipeptid amiloid insular sau amilina; SUR, receptor pentru sulfonilureice.

utilizați pentru a crește secreția endogenă de insulină (vezi mai departe în acest capitol).

ACȚIUNE

Odată ce insulina este secretată în sistemul venos port, aproximativ 50% este captată și degradată de ficat. Insulina neextrasă ajunge în circulația sistemică unde se leagă de receptori specifici în situsurile țintă. Legarea insulinei de receptori stimulează activitatea tirozin-kinazei intrinseci, ducând la autofosforilarea receptorului și recrutarea moleculelor de semnalizare intracelulară, precum substratul receptorului pentru insulină (IRS) (Fig. 19-5). IRS și alte proteine cu rol de adaptor inițiază o cascadă complexă de fosforilare și defosforilare, ceea ce rezultă în distribuirea efectelor metabolice și mitogenice ale insulinei. Spreexemplu, activarea căii fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI–3-kinaza) stimulează translocarea unui transportor facilitator de glucoză (de exemplu, GLUT4) la suprafața celulei, un eveniment crucial pentru asimilarea glucozei în mușchiul scheletic și țesutul adipos. Activarea altor căi de semnalizare ale receptorului pentru insulină induce sinteza glicogenului, sinteza proteinelor, lipogeneză și reglarea diverselor gene în celulele sensibile la insulină.

Homeostazia glucozei reflectă balanța dintre producția hepatică de glucoză și asimilarea și utilizarea periferică a acesteia. Insulina este cel mai puternic reglator al acestui echilibru metabolic, dar aportul neural, semnalele metabolice și alți hormoni (de exemplu, glucagonul) au ca rezultat un control integrat al utilizării și al stocării de glucoză (Cap. 20, vezi Fig. 20-1). În condiții de post alimentar, nivelurile

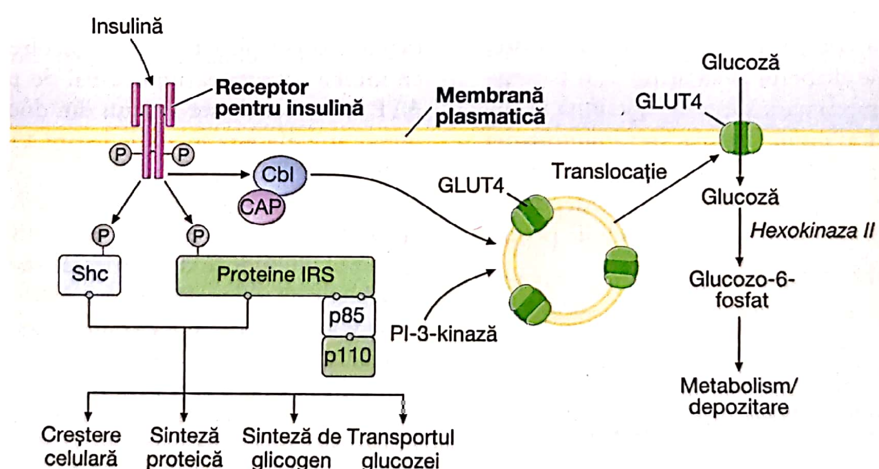


FIGURA 19-5
Calea de transducție a semnalului insulinic în mușchiul scheletic. Receptorul insulinic are activitate tirozinkinazică intrinsecă și interacționează cu proteinele substrat ale receptorului insulinic (IRS și Shc). Un număr de proteine „docking“ se leagă de aceste proteine celulare și inițiază acțiunea metabolică a insulinei [GrB-2, SOS, SHP-2, p110 și fosfatidilinozitol-3'-kinaza (PI-3-kinaza)]. Insulina îmbunătățește transportul glucozei prin PI-3-kinaza și calea Cbl, ceea ce favorizează translocația veziculelor intracelulare conținând GLUT4 către membrana plasmatică.

SECȚIUNEA A III-A Diabetul za[...]oteinelor

scăzute de insulină stimulează creșterea producției de glucoză prin promovarea gluconeogenezei hepatice și a glicogenolizei și reduc asimilarea de glucoză în țesuturile sensibile la insulină (mușchi scheletic și țesut adipos), promovând astfel mobilizarea precursorilor stocați precum aminoacizii și acizii grași liberi (lipoliză). Glucagonul, secretat de celulele alfa pancreatice atunci când glicemia și nivelul de insulină sunt scăzute, stimulează glicogenoliza și gluconeogeneza în ficat și partea medulară a rinichiului. Postprandial, aportul de glucoză provoacă o creștere a insulinei și o scădere a glucagonului, ducând la inversarea proceselor anterioare. Insulina, un hormon anabolizant, promovează stocarea carbohidraților și a grăsimilor și sinteza de proteine. Cea mai mare porțiune a glucozei postprandiale este utilizată de mușchiul scheletic, un efect al asimilării de glucoză stimulată de insulină. Alte țesuturi, cel mai important fiind creierul, utilizează glucoza independent de acțiunea insulinei.

PATOGENEZĂ

DZ TIP 1

DZ tip 1 este rezultatul interacțiunii factorilor genetici, imunologici și de mediu care duc, într-un final, la distrucția celulelor beta pancreatice și la deficiența de insulină. DZ tip 1 este rezultatul distrucției autoimune ale celulelor beta pancreatice, iar cei mai mulți, dar nu toți indivizii prezintă dovezi ale autoimunității îndreptate împotriva insulelor pancreatice. Unii dintre indivizii care prezintă fenotipul clinic al DZ tip 1 nu prezintă markerii imunologici ce indică un proces autoimun care implică celulele beta pancreatice sau markerii genetici ai diabetului zaharat de tip 1. Se consideră că acești indivizi dezvoltă deficiență de insulină prin mecanisme necunoscute, non-imune și sunt predispuși la cetoză; mulți dintre aceștia sunt afro-americani sau asiatici ca moștenire genetică. Dezvoltarea temporală a DZ tip 1 este prezentată schematic prin funcția celulelor beta pancreatice în Fig. 19-6. Indivizii care prezintă susceptibilitate genetică prezintă o masă normală de celule beta la naștere, dar încep să piardă aceste celule secundar unei distrucții autoimune ce poate dura de la luni la ani. Se consideră că acest proces autoimun este declanșat de un stimul infecțios sau de mediu, fiind susținut de o moleculă specifică celulelor beta. La majoritatea indivizilor, markerii imunologici apar după evenimentul stimulator, dar înainte ca diabetul să fie clinic manifest. Masa celulelor beta începe apoi să descrească, iar secreția de insulină scade progresiv, deși se păstrează o toleranță normală la glucoză. Rata de declin a masei celulare beta variază de la individ la individ, unii pacienți progresând rapid spre diabet zaharat, iar alții mult mai lent. Caracteristicile diabetului nu devin evidente decât atunci când o majoritate a celulelor beta a fost distrusă (70-80%). În acest moment, mai există încă celule beta funcționale reziduale, dar sunt insuficiente ca număr pentru a menține toleranța la glucoză. Evenimentele ce stimulează tranziția de la intoleranță la glucoză până la diabet

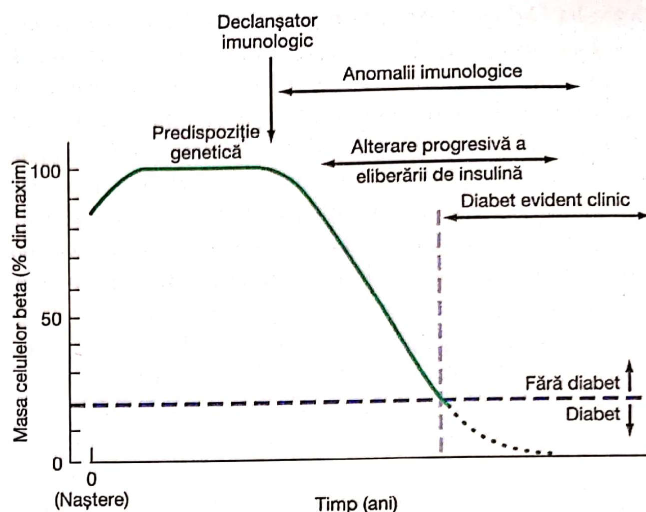


FIGURA 19-6
Modelul temporal al dezvoltării diabetului zaharat de tip 1. Persoanele cu predispoziție genetică sunt expuse la un factor declanșator imunologic care inițiază procesul autoimun, determinând un declin gradat al masei de celule beta. Panta descendentă a masei de celule beta variază de la caz la caz și poate să fie discontinuă. Această afectare progresivă a eliberării insulinei devine diabet zaharat când aproximativ 80% dintre celulele beta sunt distruse. O fază de „lună de miere" poate fi observată în primii 1-2 ani de la debutul diabetului și se asociază cu o cerere redusă de insulină. (*Adaptat după Medical Management of Type 1 Diabetes, 3rd ed., J. S. Skyler [ed.]. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*)

zaharat se asociază frecvent cu creșterea necesarului de insulină, cum se poate întâmpla în timpul infecțiilor sau la pubertate. După evidențierea clinică inițială a diabetului zaharat de tip 1 poate urma o fază „a lunii de miere" în care controlul glicemiei poate fi obținut folosind doze modeste de insulină, sau, rareori, insulina nici nu este necesară. Totuși, această fază efemeră de producție endogenă de insulină de către celulele beta reziduale dispare pe măsură ce procesul autoimun distruge restul de celule rămase, iar individul devine insulino-dependent. Unele persoane ce suferă de diabet zaharat de tip 1 produc o cantitate mică de insulină (reflectată de producția de peptid C), iar la alți pacienți s-au găsit celule insulino-pozitive la autopsie.

CONSIDERAȚII GENETICE



Susceptibilitatea pentru DZ tip 1 implică mai multe gene. Concordanța DZ tip 1 la gemenii identici variază de la 40 la 60%, ceea ce indică faptul că mai mulți factori modificatori adiționali sunt implicați în determinarea dezvoltării diabetului zaharat. Gena majoră de susceptibilitate pentru DZ tip 1 este localizată în regiunea HLA a cromozomului 6. Polimorfismul complexului HLA justifică aproximativ 40-50% din riscul genetic de a

scăzute de insulină stimulează creşterea producţiei de glucoză prin promovarea gluconeogenezei hepatice şi a glicogenolizei şi reduc asimilarea de glucoză în ţesuturile sensibile la insulină (muşchi scheletic şi ţesut adipos), promovând astfel mobilizarea precursorilor stocaţi precum aminoacizii şi acizii graşi liberi (lipoliză). Glucagonul, secretat de celulele alfa pancreatice atunci când glicemia şi nivelul de insulină sunt scăzute, stimulează glicogenoliza şi gluconeogeneza în ficat şi partea medulară a rinichiului. Postprandial, aportul de glucoză provoacă o creştere a insulinei şi o scădere a glucagonului, ducând la inversarea proceselor anterioare. Insulina, un hormon anabolizant, promovează stocarea carbohidraţilor şi a grăsimilor şi sinteza de proteine. Cea mai mare porţiune a glucozei postprandiale este utilizată de muşchiul scheletic, un efect al asimilării de glucoză stimulată de insulină. Alte ţesuturi, cel mai important fiind creierul, utilizează glucoza independent de acţiunea insulinei.

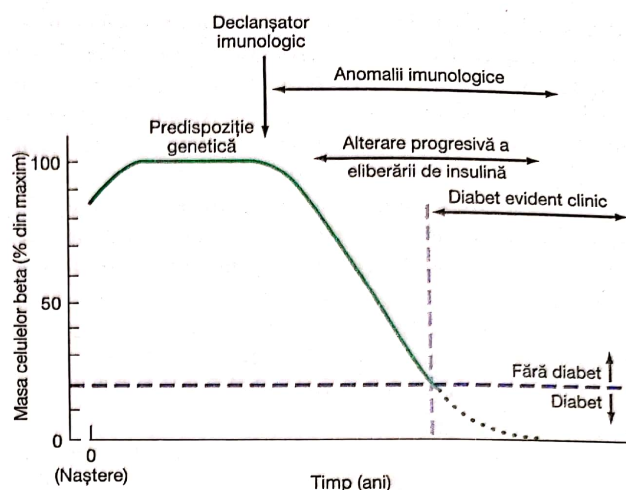


FIGURA 19-6

Modelul temporal al dezvoltării diabetului zaharat de tip 1. Persoanele cu predispoziţie genetică sunt expuse la un factor declanşator imunologic care iniţiază procesul autoimun, determinând un declin gradat al masei de celule beta. Panta descendentă a masei de celule beta variază de la caz la caz şi poate să fie discontinuă. Această afectare progresivă a eliberării insulinei devine diabet zaharat când aproximativ 80% dintre celulele beta sunt distruse. O fază de „lună de miere" poate fi observată în primii 1-2 ani de la debutul diabetului şi se asociază cu o cerere redusă de insulină. (*Adaptat după Medical Management of Type 1 Diabetes, 3rd ed., J. S. Skyler [ed.]. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*)

PATOGENEZĂ

DZ TIP 1

DZ tip 1 este rezultatul interacţiunii factorilor genetici, imunologici şi de mediu care duc, într-un final, la distrucţia celulelor beta pancreatice şi la deficienţa de insulină. DZ tip 1 este rezultatul distrucţiei autoimune ale celulelor beta pancreatice, iar cei mai mulţi, dar nu toţi indivizii prezintă dovezi ale autoimunităţii îndreptate împotriva insulelor pancreatice. Unii dintre indivizii care prezintă fenotipul clinic al DZ tip 1 nu prezintă markerii imunologici ce indică un proces autoimun care implică celulele beta pancreatice sau markerii genetici ai diabetului zaharat de tip 1. Se consideră că aceşti indivizi dezvoltă deficienţă de insulină prin mecanisme necunoscute, non-imune şi sunt predispuşi la cetoză; mulţi dintre aceştia sunt afro-americani sau asiatici ca moştenire genetică. Dezvoltarea temporală a DZ tip 1 este prezentată schematic prin funcţia celulelor beta pancreatice în **Fig. 19-6**. Indivizii care prezintă susceptibilitate genetică prezintă o masă normală de celule beta la naştere, dar încep să piardă aceste celule secundar unei distrucţii autoimune ce poate dura de la luni la ani. Se consideră că acest proces autoimun este declanşat de un stimul infecţios sau de mediu, fiind susţinut de o moleculă specifică celulelor beta. La majoritatea indivizilor, markerii imunologici apar după evenimentul stimulator, dar înainte ca diabetul să fie clinic manifest. Masa celulelor beta începe apoi să descrească, iar secreţia de insulină scade progresiv, deşi se păstrează o toleranţă normală la glucoză. Rata de declin a masei celulare beta variază de la individ la individ, unii pacienţi progresând rapid spre diabet zaharat, iar alţii mult mai lent. Caracteristicile diabetului nu devin evidente decât atunci când o majoritate a celulelor beta a fost distrusă (70-80%). În acest moment, mai există încă celule beta funcţionale reziduale, dar sunt insuficiente ca număr pentru a menţine toleranţa la glucoză. Evenimentele ce stimulează tranziţia de la intoleranţă la glucoză până la diabet zaharat se asociază frecvent cu creşterea necesarului de insulină, cum se poate întâmpla în timpul infecţiilor sau la pubertate. După evidenţierea clinică iniţială a diabetului zaharat de tip 1 poate urma o fază „a lunii de miere" în care controlul glicemiei poate fi obţinut folosind doze modeste de insulină, sau, rareori, insulina nici nu este necesară. Totuşi, această fază efemeră de producţie endogenă de insulină de către celulele beta reziduale dispare pe măsură ce procesul autoimun distruge restul de celule rămase, iar individul devine insulino-dependent. Unele persoane ce suferă de diabet zaharat de tip 1 produc o cantitate mică de insulină (reflectată de producţia de peptid C), iar la alţi pacienţi s-au găsit celule insulino-pozitive la autopsie.

CONSIDERAŢII GENETICE



Susceptibilitatea pentru DZ tip 1 implică mai multe gene. Concordanţa DZ tip 1 la gemenii identici variază de la 40 la 60%, ceea ce indică faptul că mai mulţi factori modificatori adiţionali sunt implicaţi în determinarea dezvoltării diabetului zaharat. Gena majoră de susceptibilitate pentru DZ tip 1 este localizată în regiunea HLA a cromozomului 6. Polimorfismul complexului HLA justifică aproximativ 40-50% din riscul genetic de a

dezvolta DZ tip 1. Această regiune conține gene care codifică complexul major de histocompatibilitate de clasă II (MHC), al căror rol este prezentarea antigenului către celulele T helper și astfel este implicat în inițierea răspunsului imun. Abilitatea moleculelor MHC de clasă II de a prezenta antigenul depinde de compoziția de aminoacizi a situsurilor de legare a antigenului. Substituțiile aminoacizilor pot influența specificitatea răspunsului imun prin alterarea afinității de legare a diferitelor antigene pentru moleculele de clasă II.

Majoritatea indivizilor care suferă de DZ tip 1 au haplotipul HLA DR3 și/sau DR 4. Rafinarea în genotiparea locusurilor HLA a arătat că haplotipurile DQA1*0301, DQB1*0302 și DQB1*0201 sunt strâns legate de DZ tip 1. Aceste haplotipuri sunt prezente la 40% dintre copiii cu DZ tip 1 prin comparație cu 2% din populația normală a Statelor Unite. Totuși, majoritatea indivizilor care prezintă aceste haplotipuri predispozante nu dezvoltă diabet.

Pe lângă asocierile cu MHC clasa II, studiile genomului au identificat cel puțin 20 de locusuri genetice diferite ce contribuie la susceptibilitatea față de DZ tip 1 (polimorfismul în regiunea promoter a genei pentru insulină, gena CTLA-4, receptorul pentru interleukina 2, *CTLA4*, și PTPN22 etc.). Există, de asemenea, și gene care conferă protecție față de această boală. Haplotipul DQA1*0102, DQB1*0602 este foarte rar la pacienții cu DZ tip 1 (< 1%) și se pare că asigură protecție împotriva DZ tip 1.

Deși riscul de a dezvolta diabet este crescut de 10 ori la rudele indivizilor care suferă de această boală, riscul este relativ scăzut: 3-4% dacă părintele are diabet zaharat de tip 1 și 5-15% pentru alte rude (în funcție de haplotipul HLA moștenit). Prin urmare, majoritatea indivizilor care suferă de DZ tip 1 nu au o rudă de gradul întâi care să sufere de această boală.

Fiziopatologie

Deși alte tipuri de insule celulare, precum celulele alfa (produc glucagon), celulele delta (produc somatostatin) sau celulele PP (produc polipeptidul pancreatic), sunt similare din punct de vedere embriologic și funcțional cu celulele beta și exprimă multe dintre aceleași proteine cu acestea, ele sunt cruțate de distrucția autoimună. În mod patologic, insulele pancreatice sunt infiltrate cu limfocite (un proces numit *insulită*). După ce sunt distruse celulele beta, procesul inflamator se retrage, insulele devin atrofice, iar majoritatea markerilor imunologici dispar. Studii despre procesul autoimun efectuate asupra oamenilor și animalelor (șoareci NOD și șobolani BB) care sufereau de DZ tip 1 au identificat următoarele anomalii ale răspunsului umoral și celular ale sistemului imun: (1) anticorpi anti-celule insulare pancreatice, (2) limfocite activate în insulele pancreatice, noduli limfoizi peripancreatici și circulație sistemică, (3) limfocite T ce proliferează la stimularea cu proteine insulare, și (4) eliberare de citokine în insulită. Celulele beta par a fi susceptibile în mod particular față de efectul toxic al unor citokine (factorul de necroză tumorală alfa, interferon gamma și interleukina 1). Mecanismul precis de deces al celulelor beta nu sunt complet elucidate, dar ar putea implica formarea de metaboliți ai oxidului nitric, apoptoză celulară și citotoxicitate directă a celulelor T CD8+. Distrucția insulelor pancreatice este mediată mai degrabă de limfocitele T decât de autoanticorpii împotriva insulelor, de vreme ce acești anticorpi nu reacționează în mod normal cu suprafața celulară și nu sunt capabili să transfere DZ la animale. Supresia procesului autoimun la momentul diagnosticării diabetului încetinește declinul celulelor beta, dar nu se cunoaște siguranța acestei intervenții.

Moleculele țintă din insulele pancreatice ale procesului autoimun includ insulina, decarboxilaza acidului glutamic (GAD, enzimă implicată în biosinteza neurotransmițătorului GABA), ICA-512/IA-2 (omolog cu tirozin fosfataza) și un transportor de zinc specific celulelor beta (ZnT-8). Majoritatea autoantigenelor implicate nu sunt specifice celulelor beta, ceea ce ridică întrebarea despre cum sunt celulele beta distruse selectiv. Teoriile actuale favorizează inițierea procesului autoimun împotriva unei singure celule beta, care apoi se extinde spre alte molecule insulare pe măsură ce procesul imun distruge celulele beta și creează o serie de autoantigene secundare. Celulele beta ale indivizilor care dezvoltă DZ tip 1 nu diferă de cele ale indivizilor care nu dezvoltă boala, din moment ce insulele transplantate de la un geamăn identic sunt distruse de o repetare a procesului imun al DZ tip 1.

Markerii imunologici

Autoanticorpii împotriva insulelor celulare (ICA) sunt un complex format din mai mulți anticorpi direcționați împotriva moleculelor din insulele pancreatice precum GAD, IA-2/ICA-512, ZnT-8, insulină și servesc ca martori ai procesului autoimun din DZ tip 1. Testarea autoanticorpilor GAD-65 este disponibilă în comerț. Testarea pentru ICA poate fi folositoare pentru clasificarea tipului de diabet și pentru identificarea riscului de a dezvolta DZ tip 1 la pacienții nondiabetici. ICA sunt prezente la majoritatea pacienților (> 85%) diagnosticați cu DZ tip 1 la debut, la o minoritate semnificativă de indivizi diagnosticați cu DZ tip 2 (5-10%) și ocazional la indivizii cu GDM (< 5%). ICA sunt prezente la 3-4% dintre rudele de gradul întâi ale pacienților cu DZ tip 1. Aceste teste, combinate cu secreția alterată de insulină după administrarea i.v. de glucoză, prezic un risc > 50% de a dezvolta DZ tip 1 într-o perioadă de 5 ani. În prezent, măsurarea ICA la indivizii nondiabetici este un instrument folosit în cercetare, pentru că nu s-a aprobat niciun tratament pentru prevenția apariției sau a progresiei către DZ tip 1. Studiile clinice testează intervenții care să încetinească distrucția autoimună a celulelor beta.

Factorii de mediu

Mai mulți factori de mediu au fost incriminați ca fiind cei care declanșează procesul autoimun la indivizii susceptibili din punct de vedere genetic; totuși, niciunul dintre

aceştia nu au fost concludent legaţi de diabet. Identificarea stimulului declanşator este dificilă, pentru că evenimentul poate preceda debutul diabetului cu câţiva ani (Fig. 19-6). Stimulii presupuşi includ virusurile (coxsackie, rubeolic, entorovirusuri), proteinele laptelui de vacă şi compuşi nitrozureici.

Profilaxia diabetului zaharat de tip 1

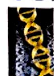
Un număr de intervenţii au întârziat sau prevenit cu succes apariţia diabetului la modelele animale. Unele dintre aceste intervenţii au acţionat direct pe sistemul imunitar (imunosupresie, deleţie selectivă a subsetului de celule T, inducţia toleranţei imunologice la proteinele insulare), în timp ce altele au prevenit moartea celulelor insulare prin blocarea citokinelor citotoxice sau prin creşterea rezistenţei insulare la procesul distructiv. Deşi rezultatele obţinute pe modelele animale sunt promiţătoare, aceste intervenţii nu au avut succes în prevenirea DZ tip 1 la oameni. Studiul de prevenţie a diabetului tip 1 a concluzionat că administrarea de insulină (i.v. sau p.o.) la indivizii cu risc înalt de a dezvolta DZ tip 1 nu a prevenit boala.

La pacienţii cu diabet tip 1 nou apărut, tratamentul cu anticorpi monoclonali anti-CD3, un vaccin GAD şi anticorpi monoclonali anti-limfocite B a arătat o încetinire a ratei de declin a nivelului de peptid C. Aceasta este o arie de investigaţie clinică activă.

DIABETUL ZAHARAT TIP 2

Rezistenţa la insulină şi secreţia anormală de insulină sunt factorii centrali ai dezvoltării DZ tip 2. Deşi defectul primar este controversat, majoritatea studiilor au arătat că rezistenţa la insulină precede un defect al secreţiei acesteia, dar diabetul se instalează doar atunci când secreţia de insulină devine inadecvată. DZ tip 2 cuprinde, cel mai probabil, o serie de anomalii cu fenotipul comun al hiperglicemiei. Majoritatea cunoştinţelor actuale (şi discuţia care urmează) asupra fiziopatologiei şi geneticii sunt bazate pe studii efectuate asupra indivizilor cu descendenţă europeană. Devine din ce în ce mai evident faptul că DZ la alte grupuri etnice (asiatici, africani, latino-americani) are o fiziopatologie diferită, însă deocamdată nedefinită. La aceste grupuri, se întâlneşte frecvent DZ predispus la cetoză (de obicei la obezi) sau rezistent la cetoză (de obicei slabi).

CONSIDERAŢII GENETICE



DZ tip 2 are o componentă genetică puternică. Concordanţa DZ tip 2 la gemenii identici este între 70 şi 90%. Indivizii care au un părinte cu DZ tip 2 au un risc crescut de a dezvolta boala; dacă ambii părinţi suferă de DZ tip 2, ricul se apropie de 40%. Rezistenţa la insulină, demonstrată prin reducerea utilizării de glucoză în muşchiul scheletic, este prezentă la multe dintre rudele de gradul întâi, nondiabetice, ale pacienţilor cu DZ tip 2. Această boală este poligenică şi multifactorială, de vreme ce, pe lângă susceptibilitatea genetică, factorii de mediu (precum obezitatea, nutriţia şi activitatea fizică) modulează fenotipul. Genele care predispun la DZ tip 2 sunt incomplet definite, dar studiile recente ale genomului au identificat un număr mare de gene care exprimă un risc relativ mic pentru DZ tip 2 (> 20 de gene, fiecare cu un risc relativ de 1,06-1,5). Cea mai importanta este o variantă a genei care codifică factorul de transcripţie 7-like 2 ce a fost asociată cu diabetul de tip 2 la mai multe populaţii şi cu alterarea toleranţei la glucoză la o populaţie cu risc crescut de a dezvolta diabet. Polimorfisme genetice asociate diabetului zaharat tip 2 au fost identificate şi în genele care codifică proliferatorii peroxizomi activatori ai receptorului gamma, canalele de rectificare a potasiului în interiorul celulei, transportorul de zinc, IRS şi calpaina 10. Mecanismele prin care aceste locusuri genetice cresc susceptibilitatea pentru diabet nu sunt clare, dar se presupune că majoritatea alterează funcţia insulară sau dezvoltarea şi secreţia insulinei. În timp ce susceptibilitatea genetică a diabetului zaharat tip 2 este sub investigaţie activă (se estimează că <10% din riscul genetic este determinat de locusuri identificate până acum), momentan este imposibil să se folosească o combinaţie a locusurilor genetice cunoscute pentru a prezice diabetul zaharat tip 2.

Fiziopatologie

Diabetul zaharat tip 2 este caracterizat prin alterarea secreţiei de insulină, rezistenţa la insulină, producţia hepatică excesivă de glucoză şi metabolismul anormal al ţesutului gras. Obezitatea, în particular obezitatea viscerală sau centrală (evidenţiată de raportul dintre circumferinţa taliei şi a şoldului), este foarte comună la pacienţii cu DZ tip 2 (80% sau mai mulţi sunt obezi). În stadiile incipiente ale acestei boli, toleranţa la glucoză rămâne relativ normală, în ciuda rezistenţei la insulină, din cauza faptului că celulele beta pancreatice compensează prin creşterea producţiei de insulină (**Fig. 19-7**). Pe măsură ce rezistenţa la insulină şi hiperinsulinemia compensatorie progresează, insulele pancreatice ale unor pacienţi nu mai sunt capabile să susţină statusul hiperinsulinemic. Apoi, se dezvoltă IGT, caracterizată prin niveluri crescute ale glucozei postprandial. Un declin ulterior al secreţiei de insulină şi o creştere a producţiei hepatice de glucoză duc la diabet, făţiş cu hiperglicemie după post alimentar. În cele din urmă, se instalează eşecul celulelor beta.

Anomalii metabolice

Metabolismul anormal al muşchilor şi al ţesutului gras

Rezistenţa la insulină, abilitatea scăzută a insulinei de a acţiona eficient pe ţesuturile ţintă (îndeosebi muşchi, ficat şi ţesut gras), este o caracteristică proeminentă a DZ tip 2 şi este rezultatul dintre susceptibilitatea genetică şi obezitate. Rezistenţa la insulină este relativă, totuşi, din moment

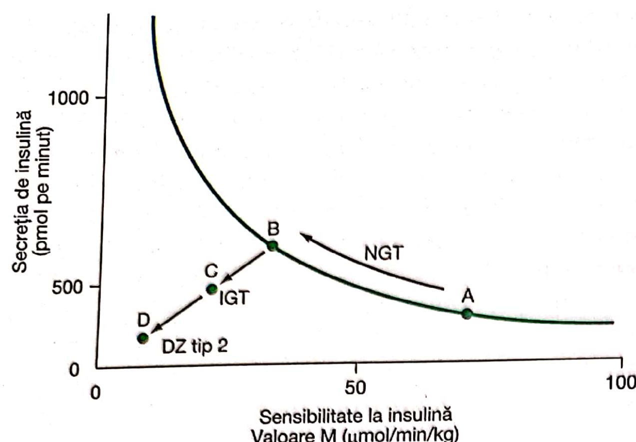


FIGURA 19-7
Modificările metabolice în diabetul zaharat tip 2. Secreția și sensibilitatea la insulină sunt legate și, pe măsură ce un individ devine mai rezistent la insulină (prin deplasarea din punctul A în punctul B), secreția de insulină crește. Un eșec în compensare prin creșterea secreției de insulină determină inițial alterarea toleranței la glucoză (IGT; punctul C) și, în final, DZ tip 2 (punctul D). *(Adaptat după S. E. Kahn: J Clin Endocrinol Metab 86:4047, 2001; R. N. Bergman, M. Ader: Trends Endocrinol Metab 11:351, 2000).*

ce nivelurile supranormale de insulină circulantă vor normaliza glucoza plasmatică. Curbele răspunsului la doza de insulină arată o deviere spre dreapta, fapt ce indică scăderea sensibilității, și un răspuns maximal redus, fapt ce indică o scădere globală a utilizării maximale de glucoză (cu 30-60% mai redusă decât la indivizii normali). Rezistența la insulină alterează utilizarea glucozei de către țesuturile sensibile la insulină și crește producția hepatică de glucoză; aceste două efecte contribuie la instalarea hiperglicemiei. Creșterea producției hepatice de glucoză are o contribuție majoră la creșterea nivelurilor de FPG, în timp ce scăderea utilizării de glucoză în periferie are ca rezultat hiperglicemie postprandială. În mușchiul scheletic, există o alterare mai mare a utilizării de glucoză nonoxidativă (formarea de glicogen) decât a metabolismului glucozei oxidative prin glicoliză. Metabolismul glucozei în țesuturile sensibile la insulină nu este alterat în DZ tip 2.

Mecanismul molecular precis care determină rezistență la insulină în DZ tip 2 nu este elucidat. Nivelul receptorilor pentru insulină și activitatea tirozin-kinazei în mușchiul scheletic sunt reduse, dar aceste alterări sunt, mai probabil, rezultatul hiperinsulinemiei și nu sunt un defect primar. Astfel, defectele „postreceptorilor“ în fosforilarea/defosforilarea insulinei se pare că joacă cel mai important rol în rezistența la insulină (Fig. 19-5). De exemplu, defectele de semnalizare ale PI-3-kinazei ar putea reduce translocarea GLUT4 către membrana plasmatică. Alte anomalii includ acumularea de lipide în miocitele scheletice, fapt ce poate altera fosforilarea oxidativă mitocondrială și reduce producția mitocondrială de ATP. Alterarea oxidării acizilor grași și acumularea de lipide în miocitele scheletale pot genera specii reactive de oxigen, precum peroxizii lipidici. În altă ordine de idei, nu toate căile de transducție ale insulinei sunt rezistente la efectele insulinei (de exemplu, cele care controlează creșterea și diferențierea celulară folosind calea protein kinazelor activate mitogenic). Prin urmare, hiperinsulinemia poate crește acțiunea insulinei pe aceste căi, având potențialul de a accelera semnele clinice legate de diabet, precum ateroscleroza.

Obezitatea care însoțește DZ tip 2, în mod particular cea cu localizare viscerală și centrală, este considerată a fi parte din procesul patogenic. Masa adipocitară crescută duce la niveluri crescute de acizi grași circulanți și producția de alte celule grăsoase (Cap. 16). De exemplu, adipocitele secretă un număr de produși biologici (acizi grași non-esterificați, proteina 4 de legare a retinolului, leptina, TNF-alfa, rezistina și adiponectina). În afară de reglarea greutății corporale, a apetitului și a cheltuielilor de energie, adipokinele modulează și sensibilitatea la insulină. Producția crescută de acizi grași liberi și a unor adipokine pot cauza rezistență la insulină în mușchiul scheletic și ficat. De exemplu, acizii grași liberi alterează utilizarea glucozei în mușchiul scheletic și funcția celulelor beta și stimulează producția hepatică de glucoză. Prin contrast, producția de adiponectină, un peptid care crește sensibilitatea la insulină, de către adipocite este scăzută în obezitate, iar asta poate contribui la rezistența hepatică la insulină. Produșii adipocitari și adipokinele creează un status inflamator și ar putea explica de ce markeri ai inflamației, precum IL-6 și proteina C reactivă, sunt deseori crescuți în DZ tip 2. În plus, s-a descoperit că celulele inflamatorii infiltrează țesutul adipos. Inhibarea căilor de semnalizare inflamatorii, precum calea factorului nuclear κB (NF-κB), se pare că reduce rezistența la insulină și îmbunătățește hiperglicemia la modelele animale.

Alterarea secreției de insulină

Secreția de insulină și sensibilitatea la insulină sunt relaționate (Fig. 19-7). În DZ tip 2, inițial secreția de insulină crește ca răspuns la rezistența la insulină pentru a menține toleranța normală la glucoză. La început, defectul secreției de insulină este moderat și implică selectiv secreția de insulină stimulată de glucoză. Răspunsul la alte stimulente ale secreției, precum arginina, este păstrat. Anomaliile procesării proinsulinei sunt reflectate de către creșterea secreției de proinsulină în DZ tip 2. În cele din urmă, defectul secreției de insulină progresează către un status de secreție inadecvată de insulină.

Motivul declinului capacității de secreție a insulinei în DZ tip 2 este neclar. Ipoteza este că un defect genetic secundar, suprapus rezistenței la insulină, duce la eșecul celulelor beta. Masa celulelor beta descrește cu aproximativ 50% la indivizii care suferă de mult timp de DZ tip 2. Polipeptidul amiloid insular sau amilina este co-secretat de celulele beta și formează depozitul de amiloid fibrilar găsit în insulele pacienților vechi cu diabet zaharat tip 2. Nu se cunoaște încă dacă aceste depozite intrainsulare de amiloid

sunt un eveniment primar sau secundar. Factorii metabolici de mediu ai diabetului pot, de asemenea, să aibă un impact negativ asupra funcției insulare. De exemplu, hiperglicemia cronică alterează, în mod paradoxal, funcția insulară („toxicitatea glucozei“) și duce la o înrăutățire a hiperglicemiei. Îmbunătățirea controlului glicemic este deseori asociată cu îmbunătățirea funcției insulare. În plus, creșterea nivelului de acizi grași liberi („lipotoxicitate“) și grăsimile din dietă pot înrăutăți funcția insulară.

Creșterea producției hepatice de glucoză și lipide

În diabetul zaharat tip 2, rezistența la insulină în ficat reflectă eșecul hiperinsulinemiei de a supresa gluconeogeneza, fapt ce rezultă în hiperglicemie à jeun și o scădere a depozitelor de glicogen din ficat în starea postprandială. Creșterea producției hepatice de glucoză apare devreme în cursul bolii, deși după debutul anomaliilor de secreție a insulinei și ale rezistenței la insulină în mușchiul scheletic. Ca rezultat al rezistenței la insulină în țesutul adipos, fluxul de acizi grași liberi și lipoliza din adipocite sunt crescute, fapt ce duce la creșterea sintezei lipidice (VLDL și trigliceride) în hepatocite. Depozitele lipidice sau steatoza hepatică pot duce la boală hepatică grasă nonalcoolică și teste funcționale hepatice anormale. Acest lucru este responsabil pentru dislipidemia întâlnită în DZ tip 2 (trigliceride crescute, HDL scăzut și LDL crescut).

Sindroamele de rezistență la insulină

Sindromul de rezistență la insulină cuprinde un spectru de simptome dintre care hiperglicemia este una dintre cele mai frecvent diagnosticate caracteristici. Termenii de *sindrom metabolic, sindrom X* și *sindromul de rezistență la insulină* sunt folosiți pentru a descrie o constelație de anomalii metabolice care includ rezistența la insulină, hipertensiunea, dislipidemia, obezitatea centrală sau viscerală, diabetul tip 2 sau IGT/IFG și boala cardiovasculară accelerată. Acest sindrom este discutat în Capitolul 18.

Un număr de forme severe de rezistență la insulină cuprind și caracteristici ale diabetului zaharat tip 2 (Tabel 19-1). Mutațiile receptorului pentru insulină care intervin în legarea sau transducția semnalului sunt o cauză rară de rezistență la insulină. Acanthosis nigricans și semne ale hiperandrogenismului (hirsutism, acnee și oligomenoreea la femei) sunt de asemenea trăsături fizice des întâlnite. Au fost descrise două tipuri de sindroame severe de rezistență la insulină: (1) tipul A, care afectează femeile tinere și se caracterizează prin hiperinsulinemie severă, obezitate și caracteristici ale hiperandrogenismului; (2) tipul B, care afectează femei de vârstă mijlocie și se caracterizează prin hiperinsulinemie severă, caracteristici ale hiperandrogenismului și anomalii autoimune. Pacienții care suferă de tipul A de sindrom de rezistență la insulină au un defect neidentificat al căii de semnalizare a insulinei; pacienții care suferă de tipul B de sindrom de rezistență la insulină au anticorpi îndreptați împotriva receptorului pentru insulină. Acești anticorpi antireceptor ar putea afecta legarea insulinei sau pot stimula receptorul pentru insulină, ducând la hipoglicemie intermitentă.

Sindromul ovarelor polichistice este o afecțiune comună care afectează femeile aflate în premenopauză și se caracterizează prin anovulație cronică și hiperandrogenism (Cap. 10). Rezistența la insulină este întâlnită la o parte dintre femeile care suferă de sindromul ovarelor polichistice, iar această tulburare crește considerabil riscul de DZ tip 2, independent de efectele obezității.

Profilaxie

DZ tip 2 este precedat de o perioadă de IGT sau IFG, iar un număr de schimbări ale stilului de viață și agenți farmacologici pot preveni sau întârzia debutul DZ. Programul pentru prevenția diabetului (DPP) a demonstrat că schimbările intense ale stilului de viață (dietă și activitate fizică 30 de minute pe zi, 5 zile pe săptămână) la indivizii cu IGT au prevenit sau întârziat dezvoltarea diabetului la 58% comparativ cu placebo. Efectul a fost înregistrat la pacienți indiferent de sex, vârstă sau grup etnic. În același studiu, metforminul a prevenit sau întârziat diabetul cu 31% comparativ cu placebo. Grupul la care s-a intervenit asupra stilului de viață a pierdut 5-7% din greutatea corporală în timpul celor 3 ani de studiu. Studiile asupra populațiilor de chinezi și finlandezi au înregistrat eficacitate asemănătoare a dietei și a exercițiului fizic în prevenirea sau întârzierea DZ tip 2, inhibitorii de alfa-glucozidază, metforminul, tiazolidindionele și orlistatul au prevenit/întârziat DZ tip 2, dar nu sunt aprobate pentru acest scop. Pacienții cu istoric familial de DZ tip 2 și cei cu IGT sau IFG ar trebui încurajați să mențină un IMC normal și să fie activi din punct de vedere fizic. Terapia farmacologică pentru persoanele cu prediabet este momentan controversată, pentru că nu se cunoaște încă raportul cost-beneficiu și nici profilul de siguranță. ADA a sugerat ca metforminul să fie luat în considerație pentru indivizii cu IGT sau IFG care se află la risc crescut de a progresa spre diabet (vârsta < 60 de ani, IMC ≥ 35 kg/m^2, istoric familial de diabet la rudele de gradul întâi, trigliceride crescute, HDL scăzut, hipertensiune sau A1C $> 6\%$). Pacienții cu IFG, IGT sau A1C între 5,7 și 6,4% ar trebui monitorizați anual pentru a determina prezența criteriilor pentru diabet.

FORME MONOGENICE, DEFINITE GENETIC, DE DIABET ZAHARAT

Au fost identificate mai multe forme monogenice de DZ. Șase variante diferite de MODY, cauzate de mutații ale genelor care codifică transcripția factorilor insulari sau ai glucokinazei (Fig. 19-4, Tabel 19-1) sunt transmise sub formă de tulburare autozomal dominantă. MODY 1, MODY 3 și MODY 5 sunt cauzate de mutații ale factorului de transcripție nuclear al hepatocitului (HNF) 4α, HNF-1α și HNF-1β. După cum ne sugerează și numele, acești factori

de transcripție există în ficat, dar, de asemenea, și în alte țesuturi, inclusiv în insulele pancreatice și rinichi. Acești factori afectează, cel mai probabil, dezvoltarea insulelor pancreatice sau expresia genelor importante în secreția de insulină stimulată de glucoză sau păstrarea masei de celule beta. De exemplu, pacienții cu mutația HNF-1α (MODY 3) suferă un declin progresiv al controlului glicemic, dar ar putea răspunde la sulfonilureice.De fapt, unii dintre acești pacienți au fost inițial încadrați ca suferind de DZ tip 1, dar s-a demonstrat pe parcurs că răspund la sulfonilureice și tratamentul cu insulină a fost întrerupt. Pacienții cu mutația HNF-1β suferă de o alterare progresivă a secreției de insulină, rezistență hepatică la insulină și se impune tratament cu insulină (răspuns minim la sulfonilureice). Aceste persoane suferă deseori și de alte anomalii, precum chisturi renale, insuficiență ușoară a pancreasului exocrin și teste ale funcției hepatice anormale. Pacienții cu MODY 2, rezultatul mutației genei pentru glucokinază, suferă de hiperglicemie stabilă, de la ușoară spre moderată, care nu răspunde la agenți hipoglicemianți administrați oral. Glucokinaza catalizează formarea de glucozo-6-fosfat din glucoză, o reacție importantă pentru celulele beta sensibile la glucoză și pentru utilizarea glucozei de către ficat. Rezultatul mutației glucokinazei este că sunt necesare niveluri mai ridicate de glucoză pentru a stimula secreția de insulină, alterând astfel nivelul stabilit pentru secreția de insulină. MODY 4 este o variantă rară cauzată de mutația factorului promotor al insulinei (IPF) 1, care este un factor de transcripție ce reglează dezvoltarea pancreatică și transcripția genei pentru insulină. Mutațiile homozigote cu rol de inactivare cauzează agenezie pancreatică, în timp ce mutațiile heterozigote pot avea ca rezultat DZ. Studiile efectuate asupra populațiilor ce suferă de DZ tip 2 arată faptul că mutațiile genelor asociate MODY sunt o cauză rară de DZ tip 2 (< 5%).

Există și cazuri de diabet neonatal tranzitoriu sau permanent (debut la < 6 luni de la naștere). Diabetul neonatal permanent poate fi cauzat de diverse mutații genetice și de obicei necesită tratament cu insulină. Mutațiile subunităților canalelor de potasiu ATP-dependente (Kir6.2 și ABCC8) și ale genei pentru insulină (care interferează cu plierea și procesarea proinsulinei) (Fig. 19-4) sunt cauze majore de diabet neonatal permanent. Deși aceste mutații activatoare ale subunităților canalelor de potasiu ATP-sensibile alterează secreția de insulină stimulată de glucoză, acești pacienți ar putea răspunde la sulfonilureice și ar putea fi tratați astfel. Aceste mutații se asociază cu un spectru de disfuncții neurologice. Mutațiile homozigote ale glucokinazei cauzează o formă severă de diabet neonatal.

COMPLICAȚIILE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Cetoacidoza diabetică și starea hiperosmolară hiperglicemică sunt complicații acute ale diabetului. Cetoacidoza diabetică a fost considerată o marcă a diabetului zaharat tip 1, dar ea survine și la indivizii cărora le lipsesc caracteristicile imunologice ale DZ tip 1 și care pot fi tratați uneori cu agenți farmacologici de diminuare a glucozei (acești indivizi obezi bolnavi de DZ tip 2 sunt deseori descendenți hispanici sau afro-americani). Managementul inițial al cetoacidozei diabetice este similar. Starea hiperosmolară hiperglicemică (HHS) este întâlnită preponderent la pacienții cu DZ tip 2. Ambele tulburări sunt asociate cu deficiența de insulină relativă sau absolută, depleția de volum și anomalii ale echilibrului acido-bazic. Cetoacidoza diabetică și HHS coexistă cu hiperglicemia continuă, cu sau fără cetoză. Similaritățile și diferențele dintre cele două tulburări sunt amintite în Tabelul 19-4. Aceste tulburări se asociază cu complicații potențial severe dacă nu sunt diagnosticate și tratate în timp util.

CETOACIDOZA DIABETICĂ

Manifestări clinice

Simptomele și semnele clinice ale cetoacidozei diabetice sunt enumerate în Tabelul 19-5 și se dezvolta de obicei de-a lungul a 24 de ore. Cetoacidozo diabetică poate fi uneori complexul de simptome inițial care duce la diagnosticarea DZ tip 1, dar, cel mai frecvent, apare la indivizii cunoscuți diabetici. Greața și vărsăturile sunt deseori proeminente, iar prezența acestor simptome la un diabetic garantează evaluarea de laborator pentru cetoacidoză diabetică.

TABELUL 19-4

VALORILE DE LABORATOR ÎN CETOACIDOZA DIABETICĂ (CAD) ȘI STAREA HIPEROSMOLARĂ HIPERGLICEMICĂ (HHS) (VALORI REPREZENTATIVE LA PREZENTARE)

	CAD	HHS
Glicemie[a], mmol/L (mg/dL)	13,9-33,3 (250-600)	33,3-66,6 (600-1 200)
Sodiu (meq/L	125-135	135-145
Potasiu[a,b]	Normal până la ↑	Normal
Magneziu[a]	Normal	Normal
Clor[a]	Normal	Normal
Fosfor[a]	Normal	Normal
Creatinină	Ușor ↑	Moderat ↑
Osmolalitate (mosm/mL)	300-320	330-380
Cetone plasmatice[a]	++++	+/–
Bicarbonat de sodiu[a], meq/L	< 15 meq/L	Normal până la ușor ↓
pH arterial	6,8-7,3	>7,3
P_{CO_2}[a], mmHg	20-30	Normal
Gap anionic[a] [Na – (Cl + HCO_3)]	↑	Normal până la ușor ↑

[a] Modificări mari apar în timpul tratamentului cetoacidozei diabetice.
[b] Deși nivelurile plasmatice pot fi normale sau crescute la prezentare, depozitele totale ale organismului sunt de obicei scăzute.

TABELUL 19-5

MANIFESTĂRILE CETOACIDOZEI DIABETICE

Simptome	Caracteristici fizice
Greață/varsături	Tahicardie
Sete/poliurie	Deshidratare/hipotensiune arterială
Dureri abdominale	Tahipnee/respirație Kussmaul/insuficiență respiratorie
Dispnee	Sensibilitate abdominală (pot fi asemănătoare celor din pancreatita acută sau abdomenul chirurgical)
Evenimente precipitante	Letargie/obnubilare/edem cerebral/comă posibilă
Administrare inadecvată de insulină	
Infecții (pneumonie/ITU/gastroenterită/septicemie)	
Infarct (cerebral, coronarian, mezenteric, periferic)	
Droguri (cocaină)	
Sarcină	

Abreviere: ITU, infecție a tractului urinar.

Durerea abdominală poate fi severă și se poate asemăna cu durerea determinată de pancreatita acută sau de ruperea unui viscer. Hiperglicemia duce la glucozurie, depleție de volum și tahicardie. Hipotensiunea arterială poate apărea ca urmare a depleției de volum în combinație cu vasodilatația periferică. Respirația Kussmaul și o halenă cu miros de fructe (secundară acidozei metabolice și creșterii de acetonă) sunt semnele clasice ale acestei tuburări. Letargia și depresia sistemului nervos central pot evolua până la comă în cazul cetoacidozei diabetice severe, dar ar trebui să se impună evaluarea și a altor motive de alterare a statusului mental (infecții, hipoxemie etc.). Edemul cerebral, o complicație extrem de severă a cetoacidozei diabetice, este întâlnit mai frecvent la copii. Semnele de infecție, care pot precipita apariția cetoacidozei diabetice, ar trebui căutate în timpul examinării fizice, chiar și în absența febrei. Ischemia țesuturilor (inimă, creier) poate fi de asemenea un factor de precipitare. Omisia insulinei din cauza unei tulburări de alimentație poate, uneori, precipita cetoacidoza diabetică.

Fiziopatologie

Cetoacidoza diabetică este rezultatul unei deficiențe relative sau absolute de insulină, în asociere cu un exces de hormon de contrareglare (glucagon, catecolamine, cortizol și hormon de creștere). Atât deficiența de insulină, cât și excesul de glucagon, în mod particular, sunt necesare dezvoltării cetoacidozei diabetice. Raportul scăzut de insulină pe glucagon promovează gluconeogeneza, glicogenoliza și formarea de corpi cetonici în ficat, cât și creșteri ale livrărilor de substrat de la țesutul gras și muscular (acizi grași liberi, aminoacizi) către ficat. Markerii inflamației (citokine, proteina C reactivă) sunt crescuți în cetoacidoza diabetică și starea hiperosmolară hiperglicemică.

Asocierea dintre deficiența de insulină și hiperglicemie reduce nivelul hepatic de fructozo-2,6-bifosfatului, ceea ce alterează activitatea fosfofructokinazei și a fructozo-1,6-bifosfatazei. Excesul de glucagon descrește activitatea piruvatkinazei, în vreme ce deficiența insulinică potențează activitatea fosfoenolpiruvat carboxikinazei. Aceste schimbări deturnează calea piruvatului către sinteza de glucoză și departe de glicoliză. Nivelurile crescute de glucagon și catecolamine în fața nivelului scăzut de insulină promovează glicogenoliza. Deficiența de insulină scade nivelul de GLUT4, transportor al glucozei, ceea ce alterează aportul de glucoză în mușchiul scheletic și țesutul gras și reduce metabolismul intracelular al glucozei (Fig. 19-5).

Cetoza este rezultatul creșterii marcate de acizi grași liberi din adipocite, ceea ce are ca urmare îndreptarea acestora către ficat, unde se realizează sinteza de corpi cetonici. Nivelul redus de insulină, în asociere cu creșterea catecolaminelor și a hormonului de creștere, duc către intensificarea lipolizei și eliberarea de acizi grași liberi. În mod normal, acești acizi grași liberi sunt convertiți în trigliceride sau VLDL în ficat. Cu toate acestea, în cetoacidoza diabetică, hiperglucagonemia alterează metabolismul hepatic către favorizarea formării de corpi cetonici prin activarea enzimei carnitin-palmitointransferaza I. Această enzimă joacă un rol crucial în reglarea transportului de acizi grași către mitocondrii, unde se produce beta-oxidarea și conversia către corpi cetonici. La un pH fiziologic, corpii cetonici există sub formă de cetoacizi care sunt neutralizați de bicarbonat. În timp ce depozitele de bicarbonat sunt secătuite, se instalează acidoza metabolică. Producția crescută de acid lactic contribuie, de asemenea, la acidoză. Nivelul crescut de acizi grași liberi crește producția de trigliceride și VLDL. Epurarea VLDL este de asemenea redusă din cauza scăderii activității lipoprotein-lipazei sensibile la insulină din țesutul adipos și muscular. Hipertrigliceridemia poate fi destul de severă, încât să provoace pancreatită.

Cetoacidoza diabetică este deseori precipitată de necesitățile crescute de insulină, ceea ce se poate întâmpla în timpul unei patologii concomitente (Tabel 19-5). Eșecul de augmentare a terapiei cu insulină de obicei explică această problemă. Omisia completă sau administrarea inadecvată a insulinei de către pacient sau de către furnizorii de servicii medicale (la un pacient spitalizat cu DZ tip 1) pot precipita cetoacidoza diabetică. Pacienții care folosesc mecanisme de infuzie a insulinei și insulină cu timp de acțiune scurt pot dezvolta cetoacidoză diabetică, de vreme ce și o scurtă întrerupere a livrării de insulină (de exemplu, defecte mecanice ale dispozitivului) poate duce rapid la deficiență de insulină.

Anomalii de laborator și diagnostic

Diagnosticul precoce al cetoacidozei diabetice este crucial și permite inițierea promptă a terapiei. Cetoacidoza diabetică se caracterizează prin hiperglicemie, cetoză și acidoză metabolică (creșterea gap-ului anionic) împreună cu un număr de tulburări metabolice secundare (Tabel 19-4). Ocazional, nivelul seric al glucozei este doar minimal crescut. Bicarbonatul seric este frecvent < 10 mmol/L, iar pH-ul arterial este între 6,8 și 7,3, în funcție de severitatea

acidozei. În ciuda unui deficit total de potasiu, nivelul potasiului seric la prezentare poate fi ușor crescut, ca urmare a acidozei. Depozitele totale de sodiu, clor, fosfor și magneziu sunt reduse în cetoacidoza diabetică, dar nu sunt just reprezentate de nivelurile lor serice din cauza deshidratării și a hiperglicemiei. Nivelurile crescute ale uremiei și ale creatininei reflectă depleția de volum intravasculară. Interferența acetoacetatului poate influența fals măsurătorile creatininei serice. Se mai pot întâlni adeseori leucocitoză, hipertrigliceridemie și hiperlipoproteinemie. Hiperamilazemia sugerează diagnosticul de pancreatită, mai ales atunci când se însoțește de durere abdominală. Cu toate acestea, în cetoacidoza diabetică amilaza este de obicei de origine salivară și astfel nu este patognomonică pentru diagnosticul de pancreatită. Ar trebui evaluată și lipaza serică dacă se suspectează diagnosticul de pancreatită.

Nivelul sodiului este scăzut ca o consecință a hiperglicemiei [o reducere de 1,6 mmoli/L (1,6 meq) pentru fiecare creștere cu 5,6 mmol/L (100 mg/dL) a glicemiei]. Un nivel normal al sodiului seric în cetoacidoza diabetică indică un deficit de apă mai profund. În unitățile „convenționale", osmolalitatea calculată [2 x (sodiu seric + potasiu seric) + glucoza plasmatică (mg/dL)/18 + BUN/2,8] este ușor spre moderat crescută, deși la un grad mai mic decât întâlnim în starea hiperglicemică hiperosmolară (vezi secțiunea „Starea hiperglicemică hiperosmolară").

În cetoacidoza diabetică, corpul cetonic beta-hidroxibutirat este sintetizat la o rată de trei ori mai crescută decât acetoacetatul; totuși, acetoacetatul este detectat preferențial de testele uzuale folosite pentru detectarea cetozei cu reactiv (nitroprusiat). Cetonele serice sunt prezente la niveluri semnificative (de obicei pozitiv la o diluție de ≥ 1:8 a serului). Tableta sau stick-ul de nitroprusiat este uzual folosit pentru a detecta cetonele urinare; unele medicamente precum captoprilul sau penicilamina pot cauza reacții fals-pozitive. Se preferă folosirea evaluărilor serice sau plasmatice ale beta-hidroxibutiratului pentru că reflectă nivelul real al cetonelort din corp.

Alterările metabolice întâlnite în cetoacidoza diabetică se întind de-a lungul unui spectru pornind de la acidoză ușoară cu hiperglicemie moderată și evoluând către manifestări severe. Gradul de acidoză și cel de hiperglicemie nu prezintă o corelație strânsă, din cauza faptului că o serie de factori determină nivelul hiperglicemiei (aportul oral, pierderea urinară de glucoză). Cetonemia este des întâlnită în cetoacidoza diabetică și o distinge de simpla hiperglicemie. Diagnosticul diferențial al cetoacidozei diabetice include cetoza de înfometare, cetoacidoza alcoolică (bicarbonat de obicei > 15 meq/L) și alte forme de acidoză cu gap anionic crescut.

TABELUL 19-6

MANAGEMENTUL CETOACIDOZEI METABOLICE

1. Confirmarea diagnosticului (↑ glicemiei, cetone serice pozitive, acidoză metabolică).
2. Internare în spital; internarea în secția de terapie intensivă poate fi necesară pentru monitorizare frecventă, dacă pH-ul este < 7 sau pacientul este inconștient.
3. Evaluare:
   electroliți serici (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonat, fosfați)
   statusul acido-bazic – pH, HCO^{3-}, P_{CO2}, ß-hidroxibutirat
   funcția renală (creatinină, debit urinar)
4. Substituția de fluide: 2-3 L de soluție salină 0,9% în primele 1-3 ore (15-20 mL/kg/oră); apoi soluție salină 0,45%, 250-500 mL/oră; se schimbă cu glucoză 5% și soluție salină 0,45%, 150-20 mL/oră când glicemia ajunge la 200 mg/dL (11,2 mmol/L).
5. Administrarea de insulină cu acțiune scurtă: i.v. (0,1 unități/kg), apoi 0,1 unități/kg/oră în perfuzie continuă; se poate crește doza de două sau trei ori dacă nu există răspuns în 2-4 ore. Dacă inițial potasiul seric este < 3,3 mmol/L (3,3 meq/L), nu se administrează insulină până când nu se corectează nivelul acestuia.
6. Evaluarea pacientului: ce a precipitat episodul (lipsa complianței, infecție, traumatism, infarct, cocaină)? Se începe evaluarea adecvată pentru evenimentul precipitant (culturi, radiografie toracică, ECG).
7. Se măsoară glicemia capilară la fiecare 1-2 ore; electoliții (în special K^+, bicarbonat, fosfat) și gap anionic la fiecare 4 ore în primele 24 de ore.
8. Se monitorizează tensiunea arterială, pulsul, frecvența respirațiilor, statusul mintal, aportul și excreția de lichide la fiecare 1-4 ore.
9. Substituția K^+: 10 meq/oră când K^+ plasmatic < 5-5,2 meq/L (sau 20-30 meq/L de fluid perfuzat), ECG normal, flux de urină și creatinină normală documentate; administrarea de 40-80 meq/oră când K^+ plasmatic < 3,5 meq/L sau se administrează bicarbonat. Vezi textul despre suplimentarea cu bicarbonat sau fosfat.
10. Se continuă până la stabilizarea pacientului; glicemia țintă este 8,3-13,9 mmol/L (150-250 mg/dL) și acidoza este rezolvată. Perfuzia cu insulină poate fi scăzută la 0,05-0,1 unități/kg/oră.
11. Administrarea de insulină cu durată lungă de acțiune de îndată ce pacientul își reia alimentația. Perfuzia cu insulină se suprapune cu injectarea de insulină.

Abrevieri: ECG, electrocardiogramă.
Sursă: adaptat după M. Sperling, în Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998: și A. E. Kitabchi și colab.: Diabetes Care 32:1335, 2009.

TRATAMENT Cetoacidoza diabetică

Managementul cetoacidozei metabolice este subliniat în **Tabelul 19-6**. După inițierea înlocuirii de lichid i.v. și terapia cu insulină, agentul sau evenimentul care a precipitat episodul de cetoacidoză diabetică ar trebui căutat și tratat agresiv. Dacă pacientul prezintă vărsături sau se află în stare mintală alterată, ar trebui să se insere un tub nazogastric, pentru a preveni sindromul de aspirare a conținutului gastric. O parte foarte importantă a tratamentului cetoacidozei diabetice este monitorizarea cu atenție și reevaluarea frecventă a stării pacientului și a anomaliilor metabolice, pentru a ne asigura de îmbunătățire. O fișă de observație cronologică ar trebui

să consemneze schimbările semnelor vitale, aportul și pierderea de fluide și evaluările de laborator, paralel cu administrarea de insulină.

După administrarea bolusului inițial de soluție salină, înlocuirea sodiului și a deficitului de apă se prelungește de-a lungul următoarelor 24 de ore (deficitul de fluid este de obicei de 3-5 L). Când se atinge stabilitatea hemodinamică și pierderea urinară adecvată, fluidele i.v. trebuie schimbate către 0,45% soluție salină, depinzând de deficitul calculat de volum. Schimbarea către soluția salină 0,45% ajută la reducerea tendinței de hipercloremie, apărute mai târziu în cursul cetoacidozei diabetice. Alternativ, soluția Ringer lactozată i.v. poate reduce hipercloremia ce apare uzual în timpul folosirii soluției saline.

Un bolus i.v. (0,1 unități/kg) de insulină cu acțiune de scurtă durată ar trebui administrat imediat (Tabel 19-6), iar tratamentul ulterior trebuie să asigure un nivel normal și constant de insulină circulantă. Se preferă administrarea i.v. (0,1 unități/kg de insulină normală pe oră), pentru că astfel se asigură o distribuție rapidă și permite ajustarea ratei de perfuzie pe măsură ce pacientul răspunde tratamentului. În episoadele ușoare de cetoacidoză diabetică, analogii de insulină cu durată de acțiune scurtă pot fi folosiți și s.c. Insulina i.v. trebuie continuată până când se rezolvă acidoza, iar pacientul este stabil din punct de vedere metabolic. Pe măsură ce se rezolvă acidoza și rezistența la insulină, întâlnite în cetoacidoza metabolică, rata perfuziei de insulină poate descrește (până la 0,05-0,1 unități/kg pe oră). Insulina cu acțiune de durată lungă în combinație cu insulină cu durată de acțiune scurtă subcutanat ar trebui administrată odată ce pacientul se poate alimenta, astfel facilitând tranziția către un regim de administrare orală, pentru a reduce durata spitalizării. Este crucial să se continue perfuzia de insulină până când se obține un nivel de insulină adecvat, prin administrarea de insulină cu durată de acțiune lungă subcutanat. Chiar și o perioadă scurtă de administrare inadecvată de insulină în timpul acestei tranziții poate avea ca efect o recădere în cetoacidoza diabetică.

Hiperglicemia se îmbunătățește în mod normal cu 4,2-5,6 mmol/L (75-100 mg/dL) pe oră, ca urmare a eliminării de glucoză mediată de insulină, a scăderii eliberării de glucoză hepatică și a rehidratării. Rehidratarea reduce catecolaminele, crește pierderea urinară de glucoză și extinde volumul intravascular. Declinul glucozei plasmatice în primele 1-2 ore poate fi mai rapid și este mai ales legat de expansiunea de volum. Atunci când glucoza plasmatică atinge nivelul de 11,2 mmol/L (200mg/dL), trebuie să se adauge glucoză la soluția salină 0,45% pentru a menține nivelul glucozei plasmatice între 8,3 și 13,9 mmol/L (150-250 mg/dL), iar infuzia de insulină trebuie continuată. Cetoacidoza începe să se corecteze pe măsură ce insulina reduce lipoliza, crește folosirea periferică a corpilor cetonici, inhibă formarea hepatică de corpi cetonici și promovează regenerarea bicarbonatului. Cu toate acestea, acidoza și cetoza se îmbunătățesc mai greu decât hiperglicemia. Pe măsura ce cetoacidoza se îmbunătățește, beta-hidroxibutiratul este convertit la acetoacetat. Nivelul de corpi cetonici poate da impresia falsă de creștere dacă laboratorul folosește metoda de evaluare bazată pe reacția cu nitroprusiat, ce detectează numai acetoacetatul și acetona. Corectarea acidozei și a gap-ului anionic, ca rezultat al regenerării bicarbonatului și al declinului de corpi cetonici, este reflectată de creșterea nivelului seric de bicarbonat și de pH-ul arterial. În funcție de creșterea clorului seric, gap-ul anionic (dar nu bicarbonatul) se va normaliza. O acidoză hipercloremică [bicarbonat seric de 15-18 mmol/L (15-18 meq/L)] urmează deseori unui tratament adecvat și se corectează odată ce rinichii regenerează bicarbonatul și excretă clorul.

Depozitele de potasiu sunt epuizate în cetoacidoza diabetică [deficit estimat de 3-5 mmol/kg (3-5 meq/kg)]. În timpul tratamentului cu insulină și fluide, diverși factori contribuie la dezvoltarea hipokalemiei. Aceștia includ transportul potasiului în celule mediat de insulină, rezoluția acidozei (ce promovează, de asemenea, intrarea potasiului în celulă) și pierderea urinară de săruri de acizi organici de potasiu. Astfel, umplerea cu potasiu ar trebui să înceapă de îndată ce se documentează o pierdere normală urinară de potasiu și un nivel normal de potasiu seric. Dacă nivelul inițial de potasiu este ridicat, atunci umplerea cu potasiu trebuie întârziată până când nivelul acestuia scade către nivelul normal. Includerea a 20-40 meq de potasiu în fiecare litru de fluid i.v. este rezonabilă, dar există posibilitatea necesității și a altor suplimente de potasiu. Pentru a reduce cantitatea de clor administrată, administrarea de potasiu fosfat sau acetat poate fi înlocuită de sare clorurată. Țelul este menținerea potasiului seric la un nivel > 3,5 mmol/L (3,5 meq/L).

În pofida unui deficit al bicarbonatului, înlocuirea acestuia nu este necesară de obicei. De fapt, argumente teoretice susțin că administrarea de bicarbonat și reversia rapidă a acidozei pot altera funcția cardiacă, reduce oxigenarea țesuturilor și promova hipokaliemie. Rezultatele obținute de majoritatea studiilor clinice nu încurajează folosirea de rutină a înlocuirii bicarbonatului, iar un studiu efectuat pe copii a descoperit că folosirea bicarbonatului se asociază cu un risc crescut de edem cerebral. Cu toate acestea, în condiția unei acidoze severe (pH arterial < 6,9), ADA recomandă folosirea bicarbonatului de sodiu [50 mmol/L (meq/L) în 200 de mililitri de apă sterilă cu 10 meq/L de KCl pe oră pentru 2 ore până când pH > 7,0]. Hipofosfatemia poate fi rezultatul utilizării excesive de glucoză, dar studiile clinice randomizate nu au demonstrat beneficiul înlocuirii fosfatului în cetoacidoza diabetică. Dacă fosfatul seric este < 0,32 mmol/L (1mg/dL), atunci ar trebui să fie luate în considerație suplimentele de fosfat și să se monitorizeze nivelul calciului seric. În timpul terapiei cetoacidozei diabetice se poate dezvolta hipomagneziemie și se poate ridica problema suplimentării.

În condițiile unei terapii adecvate, rata mortalității în cetoacidoza diabetică este scăzută (< 1%) și se relaționează mai frecvent de evenimentul declanşator, precum infecția sau infarctul. Tromboza venoasă, hemoragiile digestive superioare și sindromul de insuficiență respiratorie acută pot complica ocazional cetoacidoza diabetică. Complicația majoră nonmetabolică a terapiei cetoacidozei diabetice este edemul cerebral, care apare mai frecvent la copii în timp ce cetoacidoza se compensează. Etiologia și terapia optimă a edemului cerebral nu sunt foarte bine stabilite, dar supraîncărcarea cu apă liberă ar trebui evitată.

După tratament, clinicianul și pacientul ar trebui să revizuiască secvența de evenimente care au dus la decompensarea cetoacidozei diabetice, pentru a preveni viitoarele decompensări. Educarea pacientului despre simptomele cetoacidozei diabetice, factorii precipitanți și managementul diabetului în condițiile unei patologii concomitente sunt esențiale. În timpul unei tulburări sau atunci când aportul de insulină este compromis, pacientul ar trebui: (1) să măsoare frecvent glucoza la nivelul capilar; (2) să măsoare cetoza urinară atunci când glucoza serică este > 16,5 mmol/L (300mg/dL); (3) să crească aportul de fluide pentru a menține hidratarea; (4) să continue sau să crească aportul de insulină; și (5) să caute ajutor specializat dacă ajung la deshidratare, dacă vărsăturile persistă sau dacă dezvoltă hiperglicemie necontrolată. Folosind aceste strategii, cetoacidoza diabetică timpurie poate fi prevenită și tratată corespunzător folosind metode neinvazive.

STAREA HIPERGLICEMICĂ HIPEROSMOLARĂ

Trăsături clinice

Prototipul pacientului cu stare hiperglicemică hiperosmolară este un individ în vârstă, cunoscut cu DZ tip 2, cu istoric de poliurie, scădere în greutate și cu un aport oral scăzut de câteva săptămâni, ceea ce culminează cu confuzie mintală, letargie sau comă. La examenul obiectiv se remarcă o deshidratare profundă și hiperosmolalitate care reflectă hipotensiunea, tahicardia și statusul mintal alterat. A se nota absența simptomelor precum greață, vărsături, durere abdominală și respirația Kussmaul specifică cetoacidozei diabetice. Starea hiperglicemică hiperosmolară este de obicei precipitată de o patologie concomitentă, serioasă, precum infarctul miocardic sau accidentul vascular cerebral. Pneumonia, sepsisul și alte infecții serioase sunt precipitatori frecvenți și trebuie luați în considerație. În plus, o condiție debilitantă (anterioară accidentului vascular cerebral sau demența) sau o situație socială ce compromite aportul de lichide contribuie la dezvoltarea acestei tulburări.

Fiziopatologie

Cauzele care stau la baza stării hiperglicemice hiperosmolare sunt deficiența relativă la insulină și aportul inadecvat de fluide. Deficiența de insulină stimulează producția hepatică de insulină (prin glicogenoliză și gluconeogeneză) și alterează utilizarea glucozei în mușchiul scheletic (vezi mai sus discuția purtată la cetoacidoza diabetică). Hiperglicemia induce diureza osmotică care duce la depleția volumului intravascular, care este exacerbată de înlocuirea lichidiană inadecvată. Absența cetozei în starea hiperglicemică hiperosmolară nu este înțeleasă. Se presupune că deficiența de insulină este doar relativă și mai puțin severă decât în cetoacidoza diabetică. În starea hiperglicemică hiperosmolară au fost întâlnite niveluri mai scăzute de hormoni de contrareglare și de acizi grași liberi decât în cetoacidoza diabetică în unele studii. Este posibil, de asemenea, ca ficatul să fie mai puțin capabil de a sintetiza corpi cetonici sau ca raportul insulină/glucagon să nu favorizeze cetogeneza.

Anomalii de laborator și diagnostic

Caracteristicile de laborator întâlnite în starea hiperglicemică hiperosmolară sunt rezumate în Tabelul 19-4. Printre cele mai notabile se amintește hiperglicemia [glucoza plasmatică > 55,5 mmol/L (1 000 mg/dL)], hiperosmolaritatea [> 350 mosmol/L] și azotemia prerenală. Nivelul sodiului seric poate fi normal sau ușor scăzut, în ciuda hiperglicemiei marcate. Sodiul seric corectat este de obicei crescut [a se adăuga 1,6 meq la măsurătoarea sodiului pentru fiecare creștere cu 5,6 mmol/L (100 mg/dL) a glucozei serice]. Prin contrast cu cetoacidoza diabetică, acidoza și cetonemia sunt absente sau ușoare. O acidoză metabolică cu gap anionic mic poate fi prezentă secundar creșterii acidului lactic. Cetonuria moderată, dacă este prezentă, este secundară înfometării.

TRATAMENT **Starea hiperglicemică hiperosmolară**

Depleția de volum și hiperglicemia marcată sunt caracteristici proeminente atât ale stării hiperglicemice hiperosmolare, cât și ale cetoacidozei diabetice. Astfel, terapiile acestor două tulburări împart câteva elemente (Tabel 19-6). În ambele tulburări, monitorizarea atentă a statusului pacientului din punct de vedere al fluidelor, al valorilor de laborator și al ratei perfuziei de insulină este crucială. Problemele subiacente sau precipitante ar trebui căutate agresiv și tratate. În starea hiperglicemică hiperosmolară, pierderea lichidiană și deshidratarea sunt mai importante decât în cetoacidoza diabetică, din cauza duratei mai lungi a afecțiunii. Pacientul cu stare hiperglicemică hiperosmolară este de obicei mai în vârstă, prezintă o posibilitate mai mare de a suferi schimbări ale statusului mintal și este mai susceptibil de a suferi un eveniment precipitant amenințător de viață cu comorbiditățile aferente. Chiar și în prezența unui tratament adecvat, starea hiperglicemică hiperosmolară are o rată a mortalității substanțial mai crescută decât cetoacidoza diabetică (până la 15% în unele serii clinice).

Înlocuirea de lichid ar trebui să stabilizeze inițial statusul hemodinamic al pacientului (1-3 L de soluție salină

normală 0,9% în primele 2-3 ore). Din cauza faptului că deficitul de lichid din starea hiperglicemică hiperosmolară se acumulează în timpul unei perioade de zile sau săptămâni, rapiditatea inversării stării hiperosmolare trebuie să echilibreze nevoia de repleţie a apei libere cu riscul că o inversare prea rapidă poate înrăutăţi funcţia neurologică. Dacă nivelul sodiului seric este > 150 mmol/L (150 meq/L), ar trebui folosită soluţie salină 0,45%. După atingerea stabilităţii hemodinamice, administrarea de fluide i.v. este direcţionată către reversibilitatea deficitului de apă liberă folosind fluide hipotonice (iniţial soluţie salină 0,45%, apoi apă dextrozată 5%, D_5W). Deficitul calculat de apă liberă ar trebui inversat în următoarele 1-2 zile (cu o rată de perfuzie de 200-300 mL/oră de soluţie hipotonă). Repleţia potasiului este de obicei o necesitate şi ar trebui dictată de măsurători repetate ale potasiului seric. La pacienţii sub tratament cu diuretice, deficitul de potasiu poate fi mult mai important şi poate fi acompaniat de un deficit al magneziului. Hipofosfatemia poate apărea în timpul terapiei şi poate fi ameliorată folosind KPO_4 şi prin iniţierea nutriţiei.

Ca şi în cetoacidoza diabetică, rehidratarea şi expandarea volumului scad iniţial nivelul glucozei plasmatice, dar insulina este de asemenea necesară. Un regim rezonabil de folosit în starea hiperglicemică hiperosmolară începe cu administrarea unui bolus i.v. de insulină 0,1 unităţi/kg urmată de insulină i.v. la o rată de infuzie constantă de 0,1 unităţi/kg pe oră. Dacă nivelul glucozei serice nu scade, se va creşte de două ori rata perfuziei de insulină. Folosind experienţa din cetoacidoza diabetică, trebuie adăugată glucoză fluidelor i.v. atunci când nivelul plasmatic al acesteia scade către 13,9-16,7mmol/L (250-300 mg/dL), iar rata perfuziei de insulină ar trebui scăzută la 0,05-0,1 unităţi/kg/oră. Perfuzia de insulină trebuie continuată până când pacientul se poate alimenta singur şi poate fi transferat la un regim de insulină s.c. Pacientul trebuie să fie externat sub tratament cu insulină, deşi unii pacienţi pot relua mai târziu administrarea de antidiabetice orale.

TABELUL 19-7

COMPLICAŢIILE CRONICE ALE DIABETULUI ZAHARAT
Microvasculare
Afecţiuni oculare
Retinopatie (nonproliferativă/proliferativă)
Edem macular
Neuropatie
Senzorială şi motorie (mono- sau polineuropatie)
Autonomă
Macrovasculare
Boală coronariană
Boală arterială periferică
Boală cerebrovasculară
Altele
Gastrointestinale (gastropareză, diaree)
Genitourinare (uropatie/disfuncţie sexuală)
Cutanate
Infecţioase
Cataractă
Glaucom
Boală periodontală
Pierderea acuităţii auditive

COMPLICAŢIILE CRONICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Complicaţiile cronice ale diabetului zaharat pot afecta orice sistem de organ şi sunt responsabile de majoritatea morbidităţilor şi de mortalitatea asociată acestei tulburări. Complicaţiile cronice pot fi divizate în complicaţii vasculare şi nonvasculare (Tabel 19-7). Complicaţiile vasculare sunt mai departe împărţite în complicaţii microvasculare (retinopatie, neuropatie, nefropatie) şi complicaţii macrovasculare (boală coronariană, boală arterială periferică, boală cerebrovasculară). Complicaţiile nonvasculare includ probleme precum gastropareza, infecţii şi modificări tegumentare. Diabetul pe termen lung poate fi asociat cu pierderea auzului. Rămâne neclar dacă DZ tip 2 la indivizii în vârstă se asociază sau nu cu alterarea funcţiei mintale.

Riscul de a dezvolta complicaţii cronice creşte în funcţie de durata şi gradul hiperglicemiei; de obicei nu devin aparente înainte de a doua decadă de hiperglicemie. Din moment ce DZ tip 2 adesea are o perioadă de hiperglicemie asimptomatică, mulţi dintre pacienţii cu DZ tip 2 au complicaţii la data diagnosticului.

Complicaţiile microvasculare ale DZ tip 1 şi 2 sunt rezultatul hiperglicemiei cronice. Studiile clinice randomizate, efectuate pe un număr impresionant de pacienţi cu DZ tip 1 şi 2, au demonstrat concluziv că o reducere a hiperglicemiei cronice previne sau întârzie retinopatia, nefropatia şi neuropatia. Alţi factori incomplet definiţi pot influenţa dezvoltarea complicaţiilor. De exemplu, în ciuda DZ pe termen lung, unii pacienţi nu dezvoltă niciodata nefropatie sau retinopatie. Mulţi dintre aceşti pacienţi au un control glicemic similar celor care dezvoltă complicaţii microvasculare, fapt ce sugerează că este o susceptibilitate genetică în dezvoltarea unor complicaţii particulare.

Dovezile implicării hiperglicemiei cronice în dezvoltarea complicaţiilor macrovasculare sunt neconcludente. Cu toate acestea, evenimentele bolii coronariene şi rata mortalităţii sunt de două până la patru ori mai mari la pacienţii cu DZ tip 2. Aceste evenimente se corelează cu postul alimentar şi cu un nivel plasmatic postprandial al glucozei precum şi cu A1C. Alţi factori (dislipidemia şi hipertensiunea arterială) joacă un rol important în complicaţiile macrovasculare.

MECANISMELE COMPLICAŢIILOR

Deşi hiperglicemia cronică este un factor etiologic important al complicaţiilor DZ, mecanismele prin care ajunge să afecteze organele şi celulele atât de divers rămân

normală 0,9% în primele 2-3 ore). Din cauza faptului că deficitul de lichid din starea hiperglicemică hiperosmolară se acumulează în timpul unei perioade de zile sau săptămâni, rapiditatea inversării stării hiperosmolare trebuie să echilibreze nevoia de repleţie a apei libere cu riscul că o inversare prea rapidă poate înrăutăţi funcţia neurologică. Dacă nivelul sodiului seric este > 150 mmol/L (150 meq/L), ar trebui folosită soluţie salină 0,45%. După atingerea stabilităţii hemodinamice, administrarea de fluide i.v. este direcţionată către reversibilitatea deficitului de apă liberă folosind fluide hipotonice (iniţial soluţie salină 0,45%, apoi apă dextrozată 5%, D_5W). Deficitul calculat de apă liberă ar trebui inversat în următoarele 1-2 zile (cu o rată de perfuzie de 200-300 mL/oră de soluţie hipotonă). Repleţia potasiului este de obicei o necesitate şi ar trebui dictată de măsurători repetate ale potasiului seric. La pacienţii sub tratament cu diuretice, deficitul de potasiu poate fi mult mai important şi poate fi acompaniat de un deficit al magneziului. Hipofosfatemia poate apărea în timpul terapiei şi poate fi ameliorată folosind KPO_4 şi prin iniţierea nutriţiei.

Ca şi în cetoacidoza diabetică, rehidratarea şi expandarea volumului scad iniţial nivelul glucozei plasmatice, dar insulina este de asemenea necesară. Un regim rezonabil de folosit în starea hiperglicemică hiperosmolară începe cu administrarea unui bolus i.v. de insulină 0,1 unităţi/kg urmată de insulină i.v. la o rată de infuzie constantă de 0,1 unităţi/kg pe oră. Dacă nivelul glucozei serice nu scade, se va creşte de două ori rata perfuziei de insulină. Folosind experienţa din cetoacidoza diabetică, trebuie adăugată glucoză fluidelor i.v. atunci când nivelul plasmatic al acesteia scade către 13,9-16,7mmol/L (250-300 mg/dL), iar rata perfuziei de insulină ar trebui scăzută la 0,05-0,1 unităţi/kg/oră. Perfuzia de insulină trebuie continuată până când pacientul se poate alimenta singur şi poate fi transferat la un regim de insulină s.c. Pacientul trebuie să fie externat sub tratament cu insulină, deşi unii pacienţi pot relua mai târziu administrarea de antidiabetice orale.

TABELUL 19-7

COMPLICAŢIILE CRONICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

- Microvasculare
  - Afecţiuni oculare
    - Retinopatie (nonproliferativă/proliferativă)
    - Edem macular
  - Neuropatie
    - Senzorială şi motorie (mono- sau polineuropatie)
    - Autonomă
- Macrovasculare
  - Boală coronariană
  - Boală arterială periferică
  - Boală cerebrovasculară
- Altele
  - Gastrointestinale (gastropareză, diaree)
  - Genitourinare (uropatie/disfuncţie sexuală)
  - Cutanate
  - Infecţioase
  - Cataractă
  - Glaucom
  - Boală periodontală
  - Pierderea acuităţii auditive

COMPLICAŢIILE CRONICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Complicaţiile cronice ale diabetului zaharat pot afecta orice sistem de organ şi sunt responsabile de majoritatea morbidităţilor şi de mortalitatea asociată acestei tulburări. Complicaţiile cronice pot fi divizate în complicaţii vasculare şi nonvasculare (Tabel 19-7). Complicaţiile vasculare sunt mai departe împărţite în complicaţii microvasculare (retinopatie, neuropatie, nefropatie) şi complicaţii macrovasculare (boală coronariană, boală arterială periferică, boală cerebrovasculară). Complicaţiile nonvasculare includ probleme precum gastropareza, infecţii şi modificări tegumentare. Diabetul pe termen lung poate fi asociat cu pierderea auzului. Rămâne neclar dacă DZ tip 2 la indivizii în vârstă se asociază sau nu cu alterarea funcţiei mintale.

Riscul de a dezvolta complicaţii cronice creşte în funcţie de durata şi gradul hiperglicemiei; de obicei nu devin aparente înainte de a doua decadă de hiperglicemie. Din moment ce DZ tip 2 adesea are o perioadă de hiperglicemie asimptomatică, mulţi dintre pacienţii cu DZ tip 2 au complicaţii la data diagnosticului.

Complicaţiile microvasculare ale DZ tip 1 şi 2 sunt rezultatul hiperglicemiei cronice. Studiile clinice randomizate, efectuate pe un număr impresionant de pacienţi cu DZ tip 1 şi 2, au demonstrat concluziv că o reducere a hiperglicemiei cronice previne sau întârzie retinopatia, nefropatia şi neuropatia. Alţi factori incomplet definiţi pot influenţa dezvoltarea complicaţiilor. De exemplu, în ciuda DZ pe termen lung, unii pacienţi nu dezvoltă niciodata nefropatie sau retinopatie. Mulţi dintre aceşti pacienţi au un control glicemic similar celor care dezvoltă complicaţii microvasculare, fapt ce sugerează că este o susceptibilitate genetică în dezvoltarea unor complicaţii particulare.

Dovezile implicării hiperglicemiei cronice în dezvoltarea complicaţiilor macrovasculare sunt neconcludente. Cu toate acestea, evenimentele bolii coronariene şi rata mortalităţii sunt de două până la patru ori mai mari la pacienţii cu DZ tip 2. Aceste evenimente se corelează cu postul alimentar şi cu un nivel plasmatic postprandial al glucozei precum şi cu A1C. Alţi factori (dislipidemia şi hipertensiunea arterială) joacă un rol important în complicaţiile macrovasculare.

MECANISMELE COMPLICAŢIILOR

Deşi hiperglicemia cronică este un factor etiologic important al complicaţiilor DZ, mecanismele prin care ajunge să afecteze organele şi celulele atât de divers rămân

necunoscute. Au fost propuse cel puțin patru teorii proeminente, care nu se exclud mutual, pentru a explica cum conduce hiperglicemia cronică la complicațiile cronice ale DZ. O ipoteză în creștere este aceea că hiperglicemia stimulează schimbările epigenetice în celulele afectate.

Una dintre teorii presupune că nivelul crescut de glucoză intracelulară duce la formarea de produși ai glicozilării (AGE), care se leagă de un receptor de suprafață, via proteinele intra- și extracelulare ale glicozilării nonenzimatice. Glicozilarea nonenzimatică rezultă din interacțiunea glucozei cu grupările amino ale proteinelor. S-a demonstrat faptul că AGE pot lega unele proteine (de exemplu, colagen, matricea extracelulară a proteinelor), pot accelera ateroscleroza, promova disfuncția glomerulară, reduce sinteza oxidului nitric, induce disfuncție endotelială și pot altera compoziția și structura matricei extracelulare. Nivelul seric al AGE se corelează cu nivelul glicemiei, iar aceste produse se acumulează pe măsură ce rata de filtrare glomerulară scade.

O a doua teorie se bazează pe observația că hiperglicemia stimulează metabolismul glucozei prin calea sorbitolului. Glucoza intracelulară este predominant metabolizată prin fosforilare și ulterior glicoliză, dar atunci când nivelul este crescut, o cantitate de glucoză se transformă în sorbitol sub acțiunea enzimei aldoz reductază. Concentrația crescută de sorbitol alterează potențialul redox, crește osmolalitatea celulară, generează specii reactive de oxigen și, foarte probabil, duce la alte tipuri de disfuncții celulare. Cu toate acestea, testarea acestei teorii la oameni, folosind inhibitori ai aldoz reductazei, nu a demonstrat beneficii semnificative în obiectivele clinice ale retinopatiei, neuropatiei și nefropatiei.

O a treia ipoteză propune ideea că hiperglicemia stimulează formarea de diacilglicerol, ceea ce duce la activarea proteinkinazei C. Printre acțiunile sale, proteinkinaza C alterează transcripția genelor pentru fibronectină, colagen tip IV, proteine contractile și proteinele matricei extracelulare în celulele endoteliale și neuroni. Inhibitorii proteinkinazei C sunt testați în studii clinice.

A patra teorie se bazează pe ideea că hiperglicemia crește fluxul pe calea hexozaminei, ceea ce generează glucozo-6-fosfat, un substrat al glicozilării O-linkate și al producției de proteoglicani. Calea hexozaminei poate altera funcțiile prin glicozilarea proteinelor, precum sintaza oxidului nitric, sau prin schimbări survenite în expresia genei pentru factorul transformator de creștere β (TGF-β) sau PAI-1.

Factorii de creștere par să aibă un rol important în complicațiile DZ, iar producția lor este stimulată de majoritatea căilor propuse de aceste teorii. Factorul de creștere vasculo-endotelial A (VEGF-A) este crescut local în retinopatia diabetică progresivă și scade după fotocoagulare. TGF-β este crescut în nefropatia diabetică și stimulează producția membranei bazale de colagen și fibronectină prin celulele mezangiale. Alți factori de creștere, precum factorul de creștere derivat din trombocite, factorul de creștere asemănător insulinei I, hormonul de creștere, factorul de creștere al fibroblaștilor și chiar insulina au fost incriminați în complicațiile DZ. Un mecanism posibil unificator ar fi acela că hiperglicemia duce la o producție excesivă de specii reactive de oxigen sau superoxid în mitocondrii; aceste componente ar putea activa toate cele patru căi descrise mai sus. Deși hiperglicemia este trigger-ul inițial în complicațiile diabetice, rămâne necunoscut dacă se operează cu aceleași mecanisme fiziopatologice în toate complicațiile sau dacă unele căi predomină în unele organe.

CONTROLUL GLICEMIC ȘI AL COMPLICAȚIILOR

Cercetarea despre controlul diabetului și al complicațiilor (DCCT) a oferit dovezi incontestabile că o reducere a hiperglicemiei cronice poate preveni multe dintre complicațiile timpurii ale DZ tip 1. Acest studiu clinic randomizat efectuat în mai multe clinici pe mai mult de 1 400 de pacienți cu DZ tip 1 a urmărit managementul convențional sau intensiv al diabetului și a evaluat dezvoltarea retinopatiei, neuropatiei și nefropatiei. Indivizii din grupul cu un tratament intensiv au primit multiple administrări de insulină în fiecare zi, împreună cu o educație extensivă, psihologică și evaluări clinice. Indivizii din grupul de tratament convențional au primit două injecții de insulină pe zi și evaluarea clinică, nutrițională și educațională trimestrială. Țelul pentru al doilea grup a fost normoglicemia; țelul pentru primul grup a fost prevenirea complicațiilor. Indivizii supuși managementului riguros al diabetului au avut o hemoglobină glicozilată A1C substanțial mai scăzută (7,3%) decât indivizii care au urmat terapie convențională (9,1%).

DCCT a demonstrat că îmbunătățirea controlului glicemic a redus retinopatia proliferativă și nonproliferativă (o reducere cu 47%), microalbuminuria (o reducere de 39%), nefropatia clinică (o reducere de 54%) și neuropatia (o reducere de 60%). Controlul glicemic îmbunătățit a încetinit și progresia complicațiilor diabetice timpurii. A existat o tendință nesemnificativă de reducere a evenimentelor macrovasculare în timpul studiului (majoritatea pacienților erau tineri și prezentau un risc scăzut de boală cardiovasculară). Rezultatele obținute de DCCT au prezis că indivizii supuși unui regim de management intensiv al glicemiei vor câștiga 7,7 ani adiționali de vedere, 5,8 ani adiționali fără probleme renale și 5,6 ani adiționali fără amputații ale membrelor inferioare. Dacă am aduna toate complicațiile DZ, indivizii din grupul de terapie intensivă ar experimenta 15,3 mai mulți ani de viață fără complicații microvasculare sau neurologice semnificative, comparativ cu pacienții care au primit terapie standard. Acest lucru se traduce ca un adaos de 5,1 ani la speranța de viață a indivizilor din grupul de management intensiv. Prognoza pe termen lung a pacienților cu DZ tip 1 continuă să se îmbunătățească așa cum ne arată datele colectate pe parcursul a 30 de ani de la grupul tratat intensiv din DCCT, în retinopatie (21%), nefropatie (9%) și boală cardiovasculară (9%). În timpul urmăririi, mai puțin de 1% din cohortă a ajuns la cecitate, a pierdut un membru în amputări sau a necesitat dializă. Beneficiul îmbunătățirii controlului glicemic din timpul

DCCT a persistat chiar și după ce studiul s-a încheiat, iar controlul glicemic s-a înrăutățit. De exemplu, indivizii din grupul de management agresiv al glicemiei pentru o perioadă de numai 6,5 ani au suferit o reducere cu 42-57% a evenimentelor cardiovasculare (infarct miocardic nonfatal, accident vascular cerebral sau moarte subită de cauză cardiacă) la un control la 17 ani, deși controlul lor glicemic ulterior a fost similar cu al indivizilor din grupul de tratament standard pentru anii 6,5-17 (discutat mai jos).

Beneficiile îmbunătățirii controlului glicemic s-au observat pe întreaga gamă de A1C (Fig. 19-8), sugerând faptul că la orice valoare a A1C acesta este benefic. Țelul terapiei este să se susțină nivelul A1C cât mai aproape de normal fără a supune pacientul la riscul excesiv al hipoglicemiei.

Prospective Diabetes Study din Marea Britanie (UKPDS) a analizat evoluția a peste 500 de pacienți cu DZ tip 2 pentru > 10 ani. Acest studiu a utilizat multiple regimuri de tratament și a monitorizat efectul controlului glicemic intensiv și riscul factorilor de tratament asupra complicațiilor diabetice. Indivizii nou diagnosticați cu DZ tip 2 au fost randomizați în: (1) management intensiv care folosea diferite combinații de insulină, o sulfoniluree sau metformin sau (2) terapie convențională care folosea modificările dietei alimentare și farmacoterapia cu scopul prevenției simptomelor. În plus, pacienții au fost distribuiți aleator unor tratamente antihipertensive. Cei situați în grupul de terapie intensivă au reușit să ajungă la un A1C de 7%, comparativ cu A1C de 7,9% în grupul de terapie standard. UKPDS a demonstrat că fiecare procentaj de reducere al A1C este echivalent cu o reducere de 35% a complicațiilor microvasculare. Ca și în DCCT, a existat o relație continuă între controlul glicemic și dezvoltarea complicațiilor. Îmbunătățirea controlului glicemic nu a redus concludent (nici nu a înrăutățit) rata mortalității cardiovasculare pe perioada studiului, dar s-a asociat cu îmbunătățirea profilului de risc lipoproteic, precum trigliceridele și HDL.

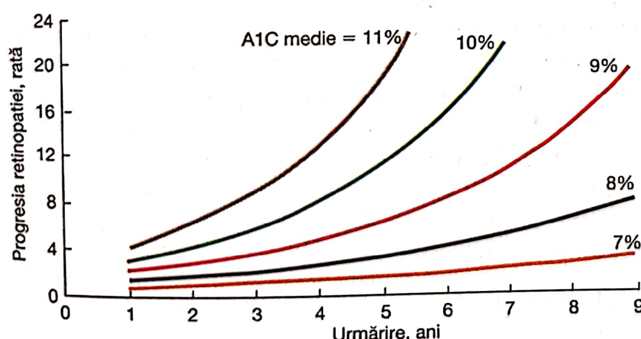


FIGURA 19-8
Relația dintre controlul glicemiei și durata diabetului până la apariția retinopatiei. Progresia retinopatiei la persoanele implicate în studiul Diabetes Control and Complications este reprezentată grafic ca o funcție a duratei de control în timpul diverselor curbe ale A1C. (*Adaptat după Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes 44:968, 1995.*)

Una dintre marile descoperiri ale UKPDS a fost aceea că un control strict al tensiunii arteriale a redus semnificativ complicațiile micro- și macrovasculare. De fapt, efectele benefice ale controlului tensiunii arteriale au fost mai mari decât cele ale controlului glicemic. Scăderea tensiunii arteriale la valori moderate (144/82 mmHg) a redus riscul de moarte asociată DZ, accident vascular cerebral, obiective microvasculare, retinopatie și insuficiență cardiacă (o reducere a riscului între 32 și 56%).

Reduceri similare ale riscului de retinopatie și nefropatie au fost observate și într-un mic studiu efectuat pe pacienți de origine japoneză cu DZ tip 2, în care acestora le-a fost distribuit aleator ori un control glicemic intesiv, ori terapia standard cu insulină (studiul Kumamoto). Aceste rezultate demonstrează eficacitatea îmbunătățirii controlului glicemiei la indivizi cu origine diferită și, probabil, o etiologie a DZ diferită (adică diferențe fenotipice față de cei din DCCT sau UKPDS).

Rezultatele obținute de DCCT, UKPDS și Kumamoto sprijină puternic ideea că hiperglicemia cronică joacă un rol cauzativ în patogeneza complicațiilor microvasculare diabetice. Aceste studii de referință demonstrează valoarea controlului metabolic și subliniază importanța: (1) controlului glicemic intensiv în toate formele de diabet și (2) diagnosticului timpuriu și al controlului strict al tensiunii arteriale în DZ tip 2. Țelurile perfecte de atins în controlul glicemic și al tensiunii arteriale nu sunt în totalitate clare (a se vedea mai departe în acest capitol).

COMPLICAȚIILE OFTALMOLOGICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

DZ este prima cauză de cecitate în Statele Unite la categoria de vârstă 20-74 de ani. Gravitatea problemei este accentuată de faptul că indivizii care suferă de DZ sunt de 25 de ori mai susceptibili să devină orbi din punct de vedere legal decât cei care nu suferă de această boală. Cecitatea este rezultatul retinopatiei diabetice progresive și al edemului macular semnificativ. Retinopatia diabetică se clasifică în două mari stadii: nonproliferativă și proliferativă. Retinopatia diabetică nonprogresivă apare de obicei târziu în prima decadă sau devreme în a doua decadă de boală și este marcată de microanevrisme vasculare retiniene, pete hemoragice și pete vătuite (Fig. 19-9). Retinopatia nonproliferativă ușoară progresează către o patologie mai extensivă, caracterizată de schimbări ale calibrului venos, anomalii microvasculare intraretiniene și microanevrisme și hemoragii mai numeroase. Mecanismele fiziopatologice invocate în retinopatia nonproliferativă includ pierderea pericitelor vasculare, permeabilitatea vasculară retiniană crescută, alterări ale fluxului sangvin retinian și anomalii ale microvasculației retiniene, toate ducând la ischemia retiniană.

Marca patognomonică a retinopatiei diabetice proliferative este apariția neovascularizației ca răspuns la hipoxemia retiniană (Fig. 19-9). Aceste vase de neoformație apar în apropierea nervului optic și/sau maculei și sunt ușor friabile, ceea ce cauzează hemoragii vitroase, fibroză și, în stadiu final,

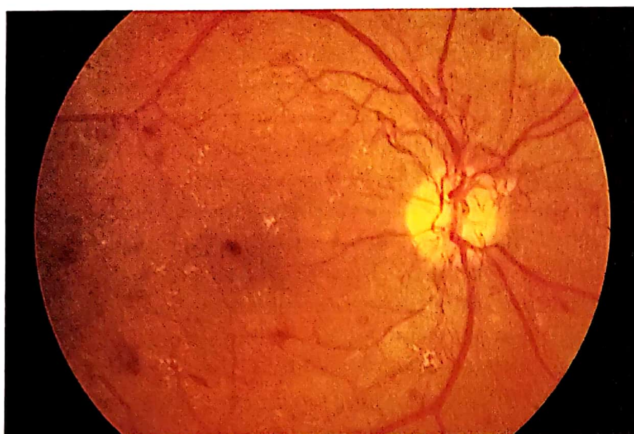


FIGURA 19-9
Retinopatia diabetică determină hemoragii dispersate, exsudate galbene şi neovascularizaţie. Acest pacient prezintă vase de neoformaţie proliferate din discul optic, ceea ce impune efectuarea de urgenţă a fotocoagulării panretinale cu laser.

decolarea retinei. Nu toţi pacienţii care suferă de retinopatie diabetică nonproliferativă ajung la retinopatia proliferativă, dar cu cât este mai severă boala nonproliferativă, cu atât este mai mare riscul de a evolua către retinopatia proliferativă în 5 ani. Acest fapt creează o oportunitate importantă de detectare timpurie şi tratament al retinopatiei diabetice. Edemul macular clinic important poate apărea doar atunci când retinopatia nonproliferativă este prezentă. Angiografia cu fluoresceină este utilă în detectarea edemului macular ce se asociază cu o şansă de 25% de a dezvolta pierderi moderate ale vederii în următorii 3 ani.

Durata DZ şi gradul controlului glicemic sunt cei mai importanţi factori predictivi ai dezvoltării retinopatiei; hipertensiunea este de asemenea un factor de risc. Retinopatia nonproliferativă se întâlneşte la mulţi pacienţi cu DZ > 20 de ani (incidenţă de 25% în 5 ani şi incidenţă de 80% în 15 ani de DZ tip 1). Deşi există un grad de susceptibilitate genetică pentru a dezvolta retinopatie, acesta conferă mai puţină influenţă decât durata DZ sau gradul controlului glicemic.

TRATAMENT **Retinopatia diabetică**

Cel mai eficient tratament al retinopatiei diabetice este prevenţia. Controlul intensiv al glicemiei şi al tensiunii arteriale va întârzia dezvoltarea sau va încetini progresia retinopatiei la indivizii cu DZ tip 1 sau 2. În mod paradoxal, în timpul primelor 6-12 luni de control glicemic îmbunătăţit retinopatia deja stabilită se poate înrăutăţi tranzitoriu. Din fericire, această progresie este temporară şi, pe termen lung, îmbunătăţirea controlului glicemic se asociază cu o retinopatie diabetică mai blândă. Pacienţii cunoscuţi cu retinopatie sunt candidaţi pentru fotocoagulare profilactică atunci când se iniţiază o terapie intensă. Odată ce retinopatia avansată este prezentă, îmbunătăţirea controlului glicemic conferă un beneficiu mai mic, deşi o îngrijire oftalmologică adecvată poate preveni majoritatea cazurilor de cecitate.

Controalele oftalmologice regulate şi extensive sunt esenţiale pentru orice pacient diabetic. Majoritatea patologiei oftalmologice în diabet poate fi tratată cu succes dacă este diagnosticată timpuriu. Examinările oculare de rutină, fără dilataţie, efectuate de medicul de familie sau diabetolog nu sunt adecvate diagnosticului de boală oculară în cadrul diabetului, fapt ce necesită un oftalmolog pentru îngrijirea optimă a acestor patologii. Fotocoagularea laser este de foarte mare succes în păstrarea vederii. Retinopatia proliferativă este uzual tratată cu fotocoagulare laser panretinală, în timp ce edemul macular se tratează cu fotocoagulare laser focală. Deşi nu s-a demonstrat că exerciţiul fizic ar înrăutăţi retinopatia diabetică proliferativă, majoritatea oftalmologilor îşi sfătuiesc pacienţii care prezintă patologii oculare diabetice avansate să limiteze activitatea fizică asociată cu manevre Valsalva repetate. Terapia cu aspirină (650 mg/zi) nu pare să influenţeze evoluţia naturală a retinopatiei diabetice.

COMPLICAŢIILE RENALE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Nefropatia diabetică este prima cauză de boală cronică de rinichi în stadiu terminal în Statele Unite şi una dintre primele cauze de mortalitate şi morbiditate legate de DZ. Atât micro- cât şi macroalbuminuria la pacienţii diabetici se asociază cu un risc crescut de boală cardiovasculară. Pacienţii cu nefropatie diabetică au, în mod normal, şi retinopatie diabetică.

Ca şi alte complicaţii microvasculare, patogeneza nefropatiei diabetice este legată de hiperglicemia cronică. Mecanismul prin care hiperglicemia cronică duce la boală cronică de rinichi în stadiu terminal, deşi incomplet elucidat, implică efectele factorilor solubili (factorul de creştere, angiotensina II, endotelina, GE), alterările hemodinamice ale microcirculaţiei renale (hiperfiltrarea sau hiperperfuzia glomerulară, presiunea capilară glomerulară crescută) şi schimbări structurale ale glomerulului (matrice extracelulară crescută, îngroşări ale membranei bazale, expansiune mezangială, fibroză). Unele dintre aceste efecte ar putea fi mediate de receptorii angiotensinei II. Fumatul accelerează declinul funcţiei renale. Din cauza faptului că numai 20-40% dintre pacienţii diabetici dezvoltă nefropatie, factorii adiţionali de susceptibilitate rămân neidentificaţi. Unul dintre factorii de risc cunoscuţi este istoricul familial de nefropatie diabetică.

Evoluţia naturală a nefropatiei diabetice se caracterizează printr-o secvenţă destul de previzibilă de evenimente, care a fost iniţial definită pentru pacienţii cu DZ tip I, dar pare a fi similară şi pentru cei cu DZ tip 2 (Fig. 19-10). Hiperperfuzia glomerulară şi hipertrofia renală apar în primul an după debutul diabetului şi se asociază cu o creştere a filtrării glomerulare. În primii 5 ani de evoluţie

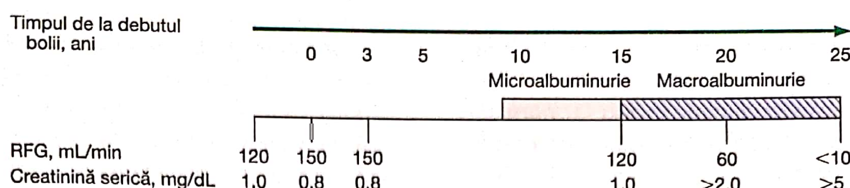


FIGURA 19-10
Cursul dezvoltării nefropatiei în timp. Relația dintre timpul trecut de la debutul diabetului zaharat, rata de filtrare glomerulară și creatinina serică. (*Adaptat după R.A. DeFranzo, în Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 3rd ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*)

ai diabetului îngroșarea membranei bazale glomerulare, hipertrofia glomerulară și expansiunea volumului mezangial se produc în timp ce rata de filtrare glomerulară revine la normal. După o evoluție de 5-10 ani a diabetului zaharat tip 1, aproximativ 40% dintre subiecți încep să excrete cantități mici de albumină prin urină. Microalbuminuria se definește ca o excreție de 30-299 mg/zi în urina pe 24 de ore sau 30-299 picograme/mg de creatinină în spot de urină (metoda preferată). Deși apariția microalbuminuriei în DZ tip 1 este un factor de risc important pentru progresia către macroalbuminurie (> 300 mg/zi sau > 300 picograme/mg de creatinină), doar aproximativ 50% dintre indivizi progresează către macroalbuminurie în următorii 10 ani. La unii pacienți cu diabet zaharat tip 1 și microalbuminurie de scurtă durată aceasta regresează. Microalbuminuria este un factor de risc pentru boala cardiovasculară. Odată ce macroalbuminuria este prezentă, urmează un declin stabil al ratei de filtrare glomerulară, iar aproximativ 50% dintre pacienți ajung la boală cronică de rinichi în următorii 7-10 ani. Odată ce macroalbuminuria este prezentă, presiunea arterială se ridică ușor, iar schimbările fiziopatologice sunt cel mai probabil ireversibile.

Nefropatia dezvoltată în DZ tip 2 diferă de cea din DZ tip 1 în următoarele aspecte: (1) microalbuminuria sau macroalbuminuria pot fi prezente deja atunci când DZ tip 2 este diagnosticat, reflectând lunga perioadă asimptomatică a acestuia; (2) hipertensiunea acompaniază mai frecvent microalbuminuria sau macroalbuminuria în DZ tip 2; (3) microalbuminuria poate fi un factor mai puțin predictiv al nefropatiei sau al progresiei către macroalbuminurie în DZ tip 2. În cele din urmă, ar trebui reținut faptul că albuminuria în DZ tip 2 poate fi secundară altor factori în afară de diabet, precum hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă congestivă, patologii ale prostatei sau infecții. Nefropatia diabetică și boala cronică de rinichi secundare DZ se dezvoltă mai curând la afro-americani, americani nativi și subiecții hispanici decât la caucazienii diabetici.

Acidoza tubulară renală tip IV (hiporeninemică hipoaldosteronică) poate apărea în DZ tip 1 sau 2. Acești subiecți dezvoltă o înclinație către hiperkalemie, care poate fi agravată de medicație (în special inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și blocanți ai receptorilor pentru angiotensină). Pacienții cu DZ sunt predispuși către nefrotoxicitatea indusă de radiocontrast. Factorii de risc pentru nefrotoxicitatea indusă de radiocontrast sunt preexistenți nefropatiei și depleției de volum. Pacienții cu DZ care suportă proceduri radiologice cu substanță de contrast ar trebui să fie foarte bine hidratați înainte și după expunere, iar creatinina serică trebuie monitorizată 24-48 de ore postprocedură.

TRATAMENT Nefropatia diabetică

Terapia optimă a nefropatiei diabetice este prevenția prin controlul glicemiei. Microalbuminuria, ca parte a terapiei diabetului, trebuie detectată într-un stadiu timpuriu, atunci când se poate institui o terapie eficientă. Strategia recomandată pentru detectarea microalbuminuriei este prevăzută în Fig. 19-11. Din cauza faptului că unii subiecți cu diabet zaharat 1 sau 2 suferă un declin al ratei de filtrare glomerulară chiar și în absența micro- sau macroalbuminuriei, se impune monitorizarea

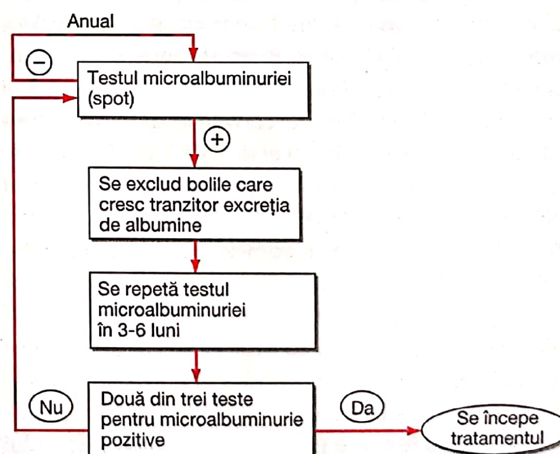


FIGURA 19-11
Screening-ul albuminuriei trebuie efectuat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 de mai mult de cinci ani, la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și în timpul sarcinii. Bolile care nu au legătură cu diabetul și care pot crește microalbuminuria sunt infecțiile tractului urinar, hematuria, insuficiența cardiacă, bolile febrile, hiperglicemia severă, hipertensiunea severă și exercițiul viguros. (*Adaptat după R.A. DeFronzo, în Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 3rd ed. American Diabeters Association, Alexandria, VA, 1998.*)

anuală a cretininei serice pentru estimarea ratei de filtrare. Intervenţiile eficiente în încetinirea progresiei de la microalbuminurie la macroalbuminurie includ (1) normalizarea glicemiei, (2) controlul strict al tensiunii arteriale şi (3) administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei şi de blocanţi ai receptorilor pentru angiotensină. Dislipidemia ar trebui, de asemenea, tratată.

Îmbunătăţirea controlului glicemic reduce rata la care apare şi progresează microalbuminuria în diabetul zaharat. Cu toate acestea, odată cu apariţia microalbuminuriei, nu este clar dacă îmbunătăţirea controlului glicemic va încetini progresia bolii renale. În timpul stadiilor mai avansate de declin ale funcţiei renale, nevoia de insulină poate scădea, pentru că rinichiul este o arie de degradare a acesteia. Mai departe, multe dintre medicamentele care scad glicemia (sulfonilureicele şi metformin) sunt contraindicate în insuficienţa renală avansată.

Mulţi dintre pacienţii cu DZ tip 1 sau 2 dezvoltă hipertensiune arterială. Numeroase studii au demonstrat eficacitatea controlului strict al presiunii sangvine în reducerea excreţiei de albumină şi în încetinirea declinului funcţiei renale. Tensiunea arterială trebuie menţinută la < 130/80 mmHg la pacienţii diabetici.

Atât inhibitorii enzimei de conversie, cât şi blocanţii receptorilor pentru angiotensină trebuie folosiţi pentru a reduce progresia microalbuminuriei până la macroalbuminurie şi a declinului ratei de filtrare glomerulară asociat acesteia la subiecţii diabetici (vezi „Hipertensiunea arterială"). Deşi o comparaţie directă între aceste două medicamente lipseşte, majoritatea experţilor consideră că cele două clase de medicamente sunt echivalente pentru pacientul diabetic. Blocanţii receptorilor pentru angiotensină pot fi folosiţi ca alternativă la pacienţii la care inhibitorii enzimei de conversie determină tuse sau angioedem ca reacţii adverse. După 2-3 luni de terapie, la pacienţii cu microalbuminurie se creşte doza medicaţiei până la dispariţia microalbuminuriei sau până la atingerea dozei maximale admise. Dacă folosirea inhibitorilor enzimei de conversie şi a blocanţilor receptorilor pentru angiotensină nu este posibilă sau dacă tensiunea arterială nu este ţinută sub control, atunci ar trebui să se folosească blocantele canalelor de calciu (clasa nondihidropiridinică), beta-blocantele sau diureticele. Cu toate acestea, eficacitatea acestora în încetinirea declinului ratei de filtrare glomerulară nu este dovedită. Controlul presiunii arteriale cu orice agent este extrem de important, dar un beneficiu specific medicamentelor în nefropatia diabetică, independent de controlul tensiunii arteriale, a fost demonstrat numai pentru inhibitorii enzimei de conversie şi blocantele receptorilor pentru angiotensină la pacienţii diabetici.

ADA sugerează restricţia modestă a aportului de proteine la subiecţii diabetici cu microalbuminurie (0,8-1,0 g/kg pe zi) sau macroalbuminurie (< 0,8 g/kg pe zi).

Consultaţiile nefrologice ar trebui luate în considerație la o rată estimativă de filtrare glomerulară < 60 mL/min/1,743 m^2. Odată ce macroalbuminuria se instalează, posibilitatea de boală cronică de rinichi este foarte ridicată. În comparaţie cu subiecţii nondiabetici, hemodializa la pacienţii cu DZ se asociază mai frecvent cu complicaţii precum hipertensiunea (din cauza neuropatiei autonome sau a pierderii reflexului de tahicardie), accesul vascular mai dificil şi progresia accelerată a retinopatiei. Supravieţuirea după debutul bolii cronice renale este mai scăzută la populaţia diabetică decât la nondiabeticii cu similitudini clinice. Ateroscleroza este cauza principală de deces la subiecţii diabetici sub hemodializă, iar hiperlipidemia trebuie tratată agresiv. Transplantul renal de la o rudă apropiată este terapia de elecție, dar necesită imunosupresie cronică. Transplantul combinat rinichi-pancreas oferă promisiunea unei normoglicemii şi a eliberării de dializă.

NEUROPATIA ȘI DIABETUL ZAHARAT

Neuropatia diabetică apare la aproximativ 50% dintre subiecții cu istoric lung de diabet zaharat tip 1 sau 2. Se poate manifesta sub forma polineuropatiei, a mononeuropatiei și/sau a neuropatiei autonome. Ca și alte complicații ale DZ, evoluția neuropatiei se corelează cu durata diabetului și controlul glicemic. Factorii adiționali de risc sunt IMC (cu cât mai mare este IMC, cu atât mai mare este riscul de dezvoltare a neuropatiei) și fumatul. Prezența bolilor cardiovasculare, creșterea trigliceridelor și hipertensiunea arterială se asociază cu neuropatia diabetică periferică. Se pierd atât fibrele nervoase mielinizate, cât și cele nemielinizate. Din cauza faptului că neuropatia diabetică se aseamănă clinic cu alte tipuri de neuropatii, diagnosticul de neuropatie diabetică trebuie pus numai după excluderea altor posibile etiologii.

Polineuropatie/mononeuropatie

Cea mai întâlnită formă de neuropatie diabetică este polineuropatia simetrică distală. Cel mai frecvent se prezintă cu pierderea senzitivă distală, dar până la 50% dintre pacienți nu au simptome ale neuropatiei. Se mai pot întâlni hiperestezia, parestezia și disestezia. Orice combinație a acestor simptome se poate dezvolta pe măsură ce neuropatia progresează. Simptomele pot include senzația de amorțeală, furnicături sau senzația de arsură ce începe la nivelul picioarelor și iradiază proximal. La unii dintre acești indivizi se poate dezvolta durerea neuropată, ocazional precedată de îmbunătățirea controlului glicemic. Durerea implică tipic extremitățile distale, apare în repaus și se înrăutățește noaptea. Au fost descrise forme acute (durată < 12 luni) și forme cronice de durere neuropată diabetică. În timp ce neuropatia diabetică progresează, durerea regresează și în cele din urmă dispare, dar deficitul senzorial al extremităților

distale persistă. La examenul obiectiv se notează pierderea sensibilității, pierderea reflexelor gleznei și poziția anormală.

Poliradiculopatia diabetică este un sindrom caracterizat de durere severă incapacitantă în zona de distribuție a uneia sau a mai multor rădăcini nervoase. Poate fi acompaniată de deficit motor. Radiculopatia intercostală sau trunchială cauzează dureri abdominale sau toracice. Implicarea plexului lombar sau a nervului femural poate cauza dureri atroce ale coapsei sau ale șoldului și se poate asocia cu slăbiciune musculară a flexorilor sau a extensorilor șoldului (amiotrofia diabetică). Din fericire, poliradiculopatiile sunt de obicei autolimitate și regresează în 6-12 luni.

Mononeuropatia (disfuncție izolată la un nerv cranial sau periferic) este mai puțin comună decât polineuropatia în DZ și se prezintă cu durere și deficit motor în distribuția unui singur nerv. A fost sugerată o etiologie vasculară, dar patogeneza este necunoscută. Implicarea celui de-al treilea nerv cranial este cea mai comună și este de obicei marcată de diplopie. La examenul obiectiv se decelează ptoză și oftalmoplegie cu constricția pupilară normală la lumină. Uneori alți nervi cranieni precum IV, VI sau VII (paralizia Bell) sunt afectați. Mai pot apărea mononeuropatia periferică sau implicarea a mai mult de un singur nerv (mononeuropatia multiplex).

Neuropatia autonomă

Pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau 2 pentru o perioadă îndelungată de timp pot dezvolta unele semne ale disfuncției autonome ce implică sistemul colinergic, noradrenergic și peptidergic (peptide precum polipeptidul pancreatic, substanța P etc.). Neuropatia autonomă asociată DZ poate implica sisteme multiple, inclusiv sistemul cardiovascular, gastrointestinal, genitourinar, sudomotor și metabolic. Neuropatiile autonome care afectează sistemul cardiovascular cauzează tahicardie de repaus și hipotensiune ortostatică. Rapoarte de moarte subită au fost atribuite, de asemenea, neuropatiei autonome. Gastropareza și anomalii ale golirii vezicii sunt frecvent cauzate de neuropatia autonomă asociată DZ (discutate în secțiunea „Disfuncții gastrointestinale/genitourinare"). Hiperhidroza extremităților superioare și anhidroza extremităților inferioare sunt rezultatul disfuncției simpatice a sistemului nervos. Anhidroza picioarelor poate evolua spre piele uscată cu fisuri, ceea ce crește riscul de ulcere gambiere. Neuropatia autonomă poate reduce secreția hormonilor de contrareglare (în special a catecolaminelor), ceea ce implică inabilitatea de a simți hipoglicemia în mod normal (nerecunoașterea hipoglicemiei, Cap. 20), astfel expunând pacientul la risc pentru hipoglicemia severă și complicând eforturile de a îmbunătăți controlul glicemic.

TRATAMENT **Neuropatia diabetică**

Tratamentul neuropatiei diabetice nu este satisfăcător. Ar trebui urmărită agresiv îmbunătățirea controlului glicemic și perfecționarea velocității conducerii nervoase, dar și în aceste condiții este posibil ca neuropatia diabetică să nu se amelioreze. Eforturile depuse pentru îmbunătățirea controlului glicemic pot fi intercalate de neuropatia autonomă și nerecunoașterea hipoglicemiei. Ar trebui tratați factorii de risc ai neuropatiei diabetice, precum hipertensiunea arterială și hipertrigliceridemia. Pilonii terapiei ar trebui să fie evitarea neurotoxinelor (alcoolul), suplimentarea cu vitamine pentru posibilele deficiențe (B12, folat) și tratamentul simptomatic. Pierderea sensibilității în picioare pune pacientul la risc de a dezvolta ulcere și sechelele acestora, în consecință prevenția acestor evenimente este foarte importantă. Pacienții care prezintă semne și simptome de neuropatie (vezi „Examenul obiectiv") trebuie să își verifice zilnic picioarele și să fie precauți (la încălțăminte) la factorii ce pot provoca ulcerații sau calusuri. Dacă apar diformități ale picioarelor ar trebui implicat un specialist.

Neuropatia cronică, dureroasă, este dificil de tratat, dar poate răspunde la antidepresive (antidepresivele triciclice, precum amitriptilina, desipramina, nortriptilina și imipramina, sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau norepinefrinei precum duloxetinul) sau anticonvulsivante (gabapentin, pregabalina, carbamazepina, lomotriginul). Doi agenți, pregabalina și duloxetinul, au fost aprobați pentru durerea asociată neuropatiei diabetice în SUA. Cu toate acestea, în așteptarea unor studii avansate, majoritatea recomandă începerea terapiei cu alți agenți, precum antidepresivele triciclice, și schimbarea cu anticonvulsivantele dacă nu există răspuns terapeutic sau dacă se dezvoltă reacții adverse. Implicarea unui centru specializat în managementul durerii poate fi necesară. Din moment ce durerea din neuropatia acută diabetică se poate rezolva în timp, medicația poate fi întreruptă pe măsură ce tulburarea neuronală progresivă asociată DZ avansează.

Terapia hipotensiunii ortostatice secundare neuropatiei autonome este, de asemenea, o provocare. O varietate de agenți au avut succes limitat (fludrocortizon, midodrina, clonidina, octreotidul și yohimbinul), dar fiecare dintre ei a avut reacții adverse importante. Manevrele nonfarmacologice (aport de sare adecvat, evitarea deshidratării și diureticele, și suportul extremității inferioare) pot oferi anumite beneficii.

DISFUNCȚII GASTROINTESTINALE/ GENITOURINARE

Evoluția în timp a diabetului zaharat tip 1 sau 2 poate afecta motilitatea și funcția sistemelor gastrointestinal și genitourinar. Cele mai proeminente simptome gastrointestinale sunt golirea gastrică întârziată (gastropareza) și alterarea motilității intestinului subțire și gros (constipație sau diaree). Gastropareza poate determina simptome precum anorexie, greață, vărsături, sațietate rapidă și balonare abdominală. Complicațiile microvasculare (retinopatia și neuropatia) sunt de obicei prezente. Scintigrafia nucleară după ingestia unor

substanțe marcate radioactiv poate documenta întârzierea golirii gastrice, dar este posibil să nu se coreleze cu simptomele pacientului. „Testele de respirație" noninvazive după ingestia substanțelor marcate radioactiv sunt în curs de dezvoltare. Deși disfuncția parasimpatică secundară hiperglicemiei cronice este importantă în dezvoltarea gastroparezei, hiperglicemia însăși afectează golirea gastrică. Diareea nocturnă, alternând cu constipația, este o trăsătură a neuropatiei autonome asociate DZ. În DZ tip 1, aceste simptome ar trebui să determine o evaluare pentru celiachie, din cauza frecvenței crescute a acesteia. Disfuncțiile esofagiene pot apărea în evoluția de durată a DZ, dar sunt de obicei asimptomatice. Neuropatia autonomă diabetică poate duce la disfuncții genitourinare, precum cistopatii, disfuncții erectile și disfuncții feminine (scăderea dorinței sexuale, dispareunie, reducerea lubrefierii vaginale). Simptomele cistopatiei diabetice încep cu inabilitatea de a simți vezica plină și eșecul de golire completă. În timp ce contractilitatea vezicii urinare se înrăutățește, capacitatea acesteia și volumul rezidual postgolire cresc, ducând la simptome de ezitare urinară, scăderea frecvenței de golire, incontinență și infecții urinare recurente. Evaluarea diagnostică include cistometria și teste urodinamice.

Disfuncția erectilă și ejacularea retrogradă sunt foarte comune în DZ și pot fi unele dintre simptomele precoce ale neuropatiei diabetice (Cap. 15). Disfuncția erectilă, care crește în frecvență odată cu vârsta pacientului și durata diabetului, poate apărea în lipsa altor semne ale neuropatiei autonome diabetice.

TRATAMENT **Disfuncții gastrointestinale/genitourinare**

Terapia curentă pentru aceste complicații ale diabetului zaharat este inadecvată. Îmbunătățirea controlului glicemic este primordială, din cauza faptului că unele aspecte (neuropatia, funcția gastrică) se pot ameliora. Mesele mai mici și mai frecvente, care sunt mai ușor de digerat (lichid), și sărace în grăsimi și fibre pot minimiza simptomele gastroparezei. Agenții care prezintă o oarecare eficacitate sunt antagoniști ai dopaminei metoclopramid, 5-10 mg, și domperidon, 10-20 mg, înainte de fiecare masă. Eritromicina interacționează cu receptorii motilinei și poate ajuta golirea gastrică. Diareea diabetică în absența creșterii bacteriene se tratează simptomatic cu loperamid și poate răspunde la ocreotid (50-75 picograme de trei ori pe zi, s.c.). Tratamentul creșterii bacteriene exagerate cu antibiotic este câteodată folositor.

Cistopatia diabetică ar trebui tratată cu anulare temporizată sau cateterizare, posibil cu adiția betanecolului. Medicamentele care inhibă fosfodiesteraza 5 sunt utile pentru tratarea disfuncției erectile, dar eficacitatea lor la pacienții diabetici este mai puțin puternică decât în populația nondiabetică (Cap. 15). Disfuncția sexuală la femei poate fi ameliorată cu folosirea lubrifiantului vaginal, tratarea infecțiilor vaginale și înlocuirea estrogenică locală sau sistemică.

MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA CARDIOVASCULARĂ

Frecvența bolilor cardiovasculare este crescută la pacienții cu DZ tip 1 sau 2. Studiul Framingham a remarcat o creștere a incidentelor cardiovasculare și a morții subite (risc crescut de la 1 până la 5 ori) în DZ. Asociația Americană pentru Inimă a clasificat DZ ca risc echivalent pentru boală coronariană. Pacienții cu DZ tip 2 fără un infarct miocardic în antecedente au un risc similar de evenimente coronariene ca indivizii nondiabetici cu un infarct miocardic în antecedente. Din cauza prevalenței extreme a bolilor cardiovasculare dormante la subiecții diabetici (în special la cei cu DZ tip 2), dovada bolii vasculare aterosclerotice (de exemplu, la testul cardiac de efort) ar trebui căutată la orice individ diabetic cu simptome sugestive de ischemie cardiacă sau periferică sau boală arterială carotidiană. Screeningul subiecților asimptomatici pentru boala coronariană este controversat, iar studiile recente nu au demonstrat un beneficiu clinic. Absența durerii precordiale („ischemia silențioasă") este comună la pacienții diabetici, iar o evaluare cardiacă minuțioasă se impune la subiecții care urmează să sufere o intervenție chirurgicală majoră. Prognosticul indivizilor diabetici care suferă de boală coronariană sau infarct miocardic este mai rezervat decât în cazul nondiabeticilor. Boala coronariană este posibil să implice mai multe vase la subiecții cu DZ.

Creșterea ratelor de morbiditate și mortalitate se pare că corelează sinergismul hiperglicemiei cu alți factori de risc cardiovasculari. De exemplu, după controlul tuturor factorilor de risc cardiovascular, DZ tip 2 crește rata de deces cardiovascular de două ori la bărbați și de patru ori la femei. Factorii de risc pentru boala macrovasculară la subiecții diabetici includ dislipidemia, hipertensiunea arterială, obezitatea, activitatea fizică redusă și fumatul. Factorii adiționali de risc mai prevalenți la populația diabetică includ microalbuminuria, macroalbuminuria, creșterea nivelului creatininei serice și funcția anormală a plachetelor. Rezistența la insulină, reflectată de creșterea nivelului seric al acesteia, se asociază cu o creștere a riscului de complicații cardiovasculare la subiecții cu sau fără DZ. Pacienții cu DZ tip 2 și rezistență la insulină au niveluri crescute de inhibitori ai activatorului plasminogenului (în special PAI-1) și fibrinogen, ceea ce sporește procesul de coagulare și alterează fibrinoliza, astfel favorizând dezvoltarea trombozelor. Diabetul se asociază cu disfuncții endoteliale, ale mușchilor netezi vasculari și ale plachetelor.

Îmbunătățirea controlului glicemic imediat după diagnostic reduce complicațiile cardiovasculare în DZ, dar țelul terapeutic glicemic rămâne neclar la pacienții diabetici după o perioadă lungă de timp. Atât în DCCT (diabet zaharat tip 1), cât și în UKPDS (diabet zaharat tip 2) evenimentele cardiovasculare nu au fost reduse în timpul studiilor, dar s-a observat o scădere a acestora la controalele ulterioare, 10-17 ani mai târziu (acest efect a fost numit *efectul de moștenire* sau *memorie metabolică*). În timpul DCCT, un profil lipidic îmbunătățit la pacienții din grupul intensiv (colesterol total și LDL scăzut, nivel de trigliceride scăzut) a fost



observat pe durata managementului intensiv al diabetului. Studiile care examinau dacă țelurile glicemice foarte agresive (A1C aproape de 6%) reduc evenimentele cardiovasculare la pacienții cu DZ tip 2 nu au demonstrat un beneficiu al scăderii A1C sub valoarea de 7% asupra supraviețuirii (și într-unul dintre studii efectul a fost înrăutățirea situației). Recomandările actuale nu sugerează scăderea agresivă a glucozei în această populație de pacienți. Posibilitatea ca insulina să aibă potențial aterogenic este sugerată de datele colectate de la indivizii nondiabetici care au arătat niveluri serice crescute ale insulinei (indicator al rezistenței la insulină) în asociere cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară. Cu toate acestea, tratamentul cu insulină și sulfonilureice nu pare a crește riscul de boală cardiovasculară la pacienții cu DZ tip 2, infirmând ipotezele anterioare despre potențialul aterogenic al acestor agenți.

Pe lângă boala coronariană, frecvența bolilor cerebrovasculare este crescută la pacienții diabetici (o creștere de trei ori a accidentului vascular cerebral). Subiecții diabetici au o incidență crescută a insuficienței cardiace congestive. Etiologia acestor anomalii este probabil multifactorială și include factori precum ischemia miocardică determinată de ateroscleroză, hipertensiunea arterială și disfuncția celulelor miocardice secundară hiperglicemiei cronice.

TRATAMENT **Boala cardiovasculară**

În general, tratamentul bolii coronariene nu diferă la subiectul diabetic. Procedurile de revascularizare pentru boala coronariană, inclusiv intervențiile coronariene percutanate și bypass-ul coronarian, pot fi mai puțin eficace la pacientul diabetic. Ratele inițiale de succes ale intervențiilor coronariene percutanate la pacienții diabetici sunt similare cu cele din populația nondiabetică, dar la diabetici întâlnim rate mai ridicate de restenozare și o scădere a permeabilității pe termen lung și a ratelor de supraviețuire în studii mai vechi. Mai recent, folosirea medicamentelor de eluție și un inhibitor plachetar de GPIIb/IIIa a îmbunătățit rezultatele obținute la pacienții diabetici, iar dacă există o diferență în eficacitatea intervențiilor percutane coronariene la diabetici nu este clar. Deși bypass-ul arterio-coronarian cu grefă este preferat în locul intervențiilor coronariene percutanate la pacienții diabetici cu boală coronariană extinsă la mai multe vase sau infarct miocardic cu unda Q recent, intervențiile coronariene percutanate sunt preferate la pacienții cu boală arterială coronariană pe un singur vas sau două vase (fără implicare stângă anterioară).

ADA a subliniat importanța controlului glicemic și modificarea agresivă a factorilor de risc coronarieni la toții pacienții cu DZ (vezi secțiunea „Factori de risc cardiovascular"). Frământările anterioare cu privire la folosirea beta-blocantelor la pacienții diabetici nu ar trebui să prevină utilizarea acestor agenți, din moment ce aduc un beneficiu clar diabeticilor după un infarct miocardic. Inhibitorii enzimei de conversie (sau blocanții receptorilor angiotensinei) pot fi deosebit de benefici și ar trebui luați în considerare la subiecții cu DZ tip 2 și alți factori de risc (fumat, dislipidemie, istoric de boli cardiovasculare, microalbuminurie). Pacienții cu dureri toracice atipice sau ECG anormal de repaus ar trebui evaluați pentru boli coronariene.

Terapia antiplachetară reduce evenimentele cardiovasculare la subiecții diabetici care suferă și de boli coronariene. Recomandările curente făcute de ADA includ folosirea aspirinei pentru prevenția secundară a evenimentelor coronariene și considerarea aspirinei la diabeticii cu risc cardiovascular crescut (bazat pe stratificarea riscurilor în funcție de hipertensiune arterială, fumat, antecedente heredocolaterale, albuminurie sau dislipidemie). Nu există date care demonstrează eficacitatea aspirinei în prevenția primară a evenimentelor coronariene la subiecții diabetici și un risc scăzut de boală coronariană. Doza de aspirină (75-162 mg) este aceeași ca și pentru populația nondiabetică. Terapia cu aspirină nu are efecte în detrimentul funcției renale sau a hipertensiunii și nici nu influențează cursul retinopatiei diabetice.

Factori de risc cardiovascular

Dislipidemia

Subiecții cu DZ pot avea mai multe forme de dislipidemie (Cap. 21). Din cauza factorilor de risc adiționali, precum hiperglicemia și hiperlipidemia, anomaliile lipidice ar trebui îngrijite agresiv și tratate ca parte integrantă a terapiei diabetice. Cel mai întâlnit tipar de dislipidemie este hipertrigliceridemia și nivelul scăzut al HDL-colesterolului. DZ singur nu crește nivelul LDL, dar particulele mici, dense de LDL întâlnite în DZ tip 2 sunt mai aterogene din cauza faptului că sunt mai ușor glicate și susceptibile oxidării.

Aproape toate studiile făcute asupra tratamentului dislipidemiei diabetice au fost făcute pe subiecți cu DZ tip 2, din cauza frecvenței mai crescute a acesteia în această formă de diabet. Studiile intervenționale au demonstrat că efectele benefice ale reducerii LDL sunt similare în populația diabetică comparativ cu cea nondiabetică. Studii mari, prospective, asupra intervențiilor primare și secundare în boala coronariană, au inclus unii pacienții cu DZ tip 2, iar analiza ulterioară a demonstrat că scăderea LDL reduce evenimentele cardiovasculare și morbiditatea la pacienții diabetici. Nu există niciun studiu prospectiv similar la subiecții cu DZ tip 1. Din cauza faptului că frecvența bolilor cardiovasculare este scăzută la copii și adulții tineri cu diabet, evaluarea riscului cardiovascular ar trebui inclusă în ghidurile discutate în următoarele paragrafe.

Bazat pe ghidurile propuse de ADA și Asociația Americană a Inimii, prioritățile în tratarea dislipidemiei sunt: (1) scăderea LDL-colesterolului, (2) creșterea HDL-colesterolului și (3) scăderea trigliceridelor. Strategia de tratament depinde de tiparul anomaliilor lipoproteice. Terapia inițială pentru toate formele de dislipidemie ar trebui să includă

schimbarea dietei alimentare și a stilului de viață recomandată populației nondiabetice (încetarea fumatului, controlul tensiunii arteriale, scăderea în greutate, creșterea activității fizice). Recomandările în ceea ce privește dieta pentru subiecții diabetici sunt similare celor promovate de National Cholesterol Education Program (Cap. 21) și includ creșterea volumului de grăsimi monosaturate și carbohidrați și scăderea grăsimilor saturate și a colesterolului. Deși privit ca fiind foarte important, răspunsul la modificările dietei este adeseori modest (< 10% reducere a LDL). Îmbunătățirea controlului glicemic va scădea nivelul trigliceridelor și va avea un beneficiu modest prin creșterea HDL. Inhibitorii de HMG-CoA reductază sunt agenții de primă elecție pentru scăderea LDL. Conform ghidurilor promovate de ADA și Asociația Americană a Inimii, ținta lipidică terapeutică la subiecții diabetici (vârstă > 40 de ani) fără boli cardiovasculare sunt următoarele : LDL < 2,6 mmol/L (100 mg/dL), HDL >1 mmol/L (40 mg/dL) la bărbați și > 1,3 mmol/L (50 mg/dL) la femei și trigliceride < 1,7 mmol/L (150 mg/dL). La pacienții cu > 40 de ani, ADA recomandă adiția unei statine, indiferent de nivelul LDL la pacienții cu boală cardiovasculară și la cei care prezintă factori de risc pentru aceasta, dar nu au dezvoltat-o încă.

Dacă pacientul este cunoscut cu boală coronariană, ADA recomandă un țel terapeutic al LDL < 1,8 mmol/L (70 mg/dL) ca „opțiune" (având în vedere faptul că un asemenea țel este benefic la subiecții nondiabetici cu boală coronariană(Cap. 21)). Studiile mai vechi cu fibrați au indicat eficiența acestora, dar cele mai recente nu au demonstrat niciun beneficiu al acestei clase de medicamente. Terapia combinată cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei și un fibrat sau alt agent hipolipemiant (ezetimibe, niacin) poate fi luată în considerație pentru atingerea scopului terapeutic, dar combinația statine/fibrați crește posibilitatea de reacții adverse precum miozita. Acidul nicotinic crește eficient nivelul HDL și poate fi folosit la pacienții diabetici, dar dozele crescute (> 2 g/zi) pot înrăutăți controlul glicemiei și pot crește rezistența la insulină. Rășinile de legare a acizilor biliari nu ar trebui folosite dacă este prezentă hipertrigliceridemia.

Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială poate accelera alte complicații ale DZ, în special bolile cardiovasculare și nefropatia. În scopul menținerii unei TA < 130/80 mmHg, terapia ar trebui să sublinieze mai întâi modificările stilului de viață, precum pierderea în greutate, managementul stresului, exercițiul fizic și restricția de sodiu. Realizând faptul că este nevoie de mai mult decât un singur agent pentru a atinge țelul terapeutic, ADA recomandă ca toții subiecții diabetici și hipertensivi să fie tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie sau blocante ale receptorilor pentru angiotensină. Ulterior, agenții care reduc riscul cardiovascular (beta-blocante, diuretice tiazidice și blocante ale canalelor de calciu) trebuie încorporați în terapie. În timp ce IECA și blocantele receptorilor pentru angiotensină sunt cel mai probabil echivalente pentru majoritatea pacienților cu diabet și boală renală, ADA observă că (1) la pacienții cu DZ tip 1, hipertensiune și micro- sau macroalbuminurie un IECA a încetinit progresul nefropatiei, (2) un IECA sau un blocant al receptorilor pentru angiotensină încetinește progresia macroalbuminuriei la pacienții cu DZ tip 2, hipertensiune și microalbuminurie și (3) blocantele receptorilor pentru angiotensină încetinesc declinul ratei de filtrare glomerulară la pacienții cu DZ tip 2, hipertensiune, macroalbuminurie și insuficiență renală. Puncte adiționale de luat în calcul includ următoarele :

1. IECA sunt fie neutri, fie benefici în ceea ce privește profilul lipidic sau glicemic și astfel influențează pozitiv impactul asupra profilului de risc cardiovascular. Blocantele canalelor de calciu, antagoniștii central adrenergici și vasodilatatoarele sunt neutre din punct de vedere al profilului lipidic și glicemic.
2. Beta-blocantele și diureticele tiazidice pot crește rezistența la insulină și pot avea un impact negativ asupra profilului lipidic; beta-blocantele pot crește ușor riscul de a dezvolta DZ tip 2. Beta-blocantele sunt sigure la pacienții diabetici și reduc evenimentele cardiovasculare.
3. Inhibitorii simpaticului și blocantele alfa-adrenergice pot agrava hipotensiunea ortostatică la subiectul diabetic cu neuropatie autonomă.
4. Reducerea presiunii arteriale prin diferite clase de medicamente poate să nu se traducă într-o reducere echivalentă a riscului cardiovascular și renal. Tiazidicele, beta-blocantele, IECA și blocantele receptorilor pentru angiotensină au un impact pozitiv asupra obiectivelor cardiovasculare (infarct miocardic sau accident vascular cerebral).
5. Trebuie să se monitorizeze potasiul seric și funcția renală.

Din cauza prevalenței crescute a bolilor aterosclerotice la subiecții cu DZ tip 2, posibilitatea de a dezvolta hipertensiune renovasculară trebuie luată în considerare atunci când presiunea arterială nu poate fi controlată.

COMPLICAȚIILE EXTREMITĂȚILOR INFERIOARE

DZ este cauza principală de amputație nontraumatică a extremităților inferioare în Statele Unite. Ulcerele piciorului și infecțiile sunt de asemenea o sursă majoră de morbiditate la subiecții diabetici. Cauzele incidenței crescute a acestor tulburări în DZ implică interacțiunea mai multor factori patogenici: neuropatie, biomecanica anormală a piciorului și vindecarea deficitară a rănilor. Neuropatia senzitivă periferică interferează cu mecanismele normale de protecție și permite pacientului să se supună unor traumatisme majore sau minore, dar repetate, ale piciorului, fără a cunoaște sursa. Tulburarea de proprioceptivitate cauzează o dispersie anormală a greutății în timpul mersului și astfel favorizează dezvoltarea de calus și ulcerații. Neuropatia motorie și senzitivă duce la mecanisme musculare anormale ale

piciorului și la schimbări structurale ale acestuia (deget în ciocan, deget tip gheară, capete metatarsiene proeminente, articulații Charcot). Neuropatia autonomă are ca rezultat anhidroza și alterarea fluxului sangvin superficial în picior, favorizând uscarea pielii și formarea de fisuri. PAD și vindecarea deficitară a rănilor împiedică rezoluția micilor fisuri ale pielii, permițându-le să se dezvolte și să se infecteze.

TRATAMENT Complicațiile extremităților inferioare

Terapia optimă pentru ulcerele piciorului și amputații este prevenția prin identificarea pacienților aflați la mare risc, educarea pacientului și instituirea de măsuri de prevenție a ulcerațiilor. Pacienții aflați la mare risc trebuie identificați în timpul examinării de rutină a picioarelor, aplicabilă tuturor pacienților cu DZ (vezi „Aspecte importante ale tratamentului în diabet"). Educarea pacientului ar trebui să sublinieze: (1) selecționarea atentă a încălțămintei, (2) inspecția zilnică a picioarelor pentru a detecta semnele precoce de traumatisme minore sau inadecvare a încălțămintei, (3) igiena zilnică a piciorului pentru a menține pielea clară și hidratată, (4) evitarea autotratării anomaliilor piciorului și a comportamentului de risc (de exemplu, mersul fără a purta încălțăminte) și (5) consultațiile prompte cu un furnizor de servicii medicale dacă intervin anomalii. Pacienții aflați la mare risc de amputație sau ulcerații pot beneficia de un consult specializat. Intervențiile direcționate către modificările factorilor de risc includ folosirea pantofilor ortopedici și a dispozitivelor, managementul calusului, îngrijirea unghiilor și măsuri profilactice pentru a reduce presiunea pielii din cauza arhitecturii anormale a oaselor. Atenția către alți factori de risc pentru boli vasculare (fumat, dislipidemie, hipertensiune arterială) și îmbunătățirea controlului glicemic sunt foarte importante.

În pofida măsurilor preventive, ulcerațiile piciorului și infecțiile sunt comune și reprezintă o problemă serioasă. Din cauza patogenezei multifactoriale a ulcerelor extremităților inferioare, managementul acestor leziuni este multidisciplinar și uneori necesită expertiză ortopedică, în chirurgia vasculară, endocrinologică, podiatrică și în bolile infecțioase. Suprafața plantară este cea mai comună arie de ulcerație. Ulcerele pot fi primar neuropate (fără infecția de însoțire) sau pot avea celulită și osteomielită în jur. Celulita fără ulcerație este, de asemenea, frecventă și ar trebui tratată cu antibiotic cu spectru larg, inclusiv pentru anaerobi (vezi mai jos).

Ulcerul infectat este un diagnostic clinic din moment ce în cultura superficială din orice ulcerație este posibil să găsim multiple specii bacteriene. Infecția ce înconjoară ulcerul piciorului este de obicei rezultatul mai multor organisme (Gram pozitive și negative și anaerobi), iar cangrena gazoasă se poate dezvolta în absența infecției clostridiene. Culturile prelevate de la suprafața ulcerului nu sunt de ajutor, aceasta trebuie debridată de la baza ulcerului, din colecția purulentă sau din aspirația rănii. Profunzimea rănii trebuie determinată prin inspecția acesteia și prin testarea cu un obiect steril necontondent. Radiografiile piciorului sunt necesare pentru evaluarea posibilității unei osteomielite în ulcerele cronice care nu au răspuns la tratament. Medicina nucleară poate fi un ajutor, dar nu poate face diferențierea dintre o infecție subcutanată care stă la baza ulcerului și osteomielită. Studiile celulelor albe marcate cu indiu sunt mai folositoare pentru a determina dacă infecția implică structura osoasă sau doar țesutul moale, dar sunt solicitante din punct de vedere tehnic. RMN-ul piciorului este cea mai specifică modalitate, deși distingerea între distrucția osoasă cauzată de osteomielită și cea secundară artropatiei Charcot este dificilă. Dacă este necesară debridarea chirurgicală, atunci biopsia osoasă și cultura pot furniza un răspuns.

Tratamentul de elecție al osteomielitei este o combinație prelungită de antibiotice (i.v., apoi oral) și posibilitatea debridării osului infectat. Posibilitatea contribuției insuficienței vasculare ar trebui luată în considerație pentru toți pacienții. Studiile noninvazive asupra fluxului sangvin sunt de obicei nedemne de încredere în DZ, iar o angiografie poate fi necesară cunoscând riscul nefrotoxicității induse de substanțele de contrast. Procedurile de bypass arterial periferic sunt de obicei eficiente în vindecarea rănilor și în scăderea necesității de amputare a membrului afectat.

Există un număr în continuă creștere de posibile tratamente ale ulcerelor piciorului, dar acestea rămân să își demonstreze eficacitatea în studiile controlate prospective. O declarație consensuală a ADA a identificat șase intervenții cu eficacitate demonstrată în rănile piciorului diabetic: (1) descărcarea, (2) debridarea, (3) toaletarea plăgii, (4) folosirea adecvată a antibioticelor, (5) revascularizarea și (6) limitarea amputației. Descărcarea este evitarea completă a purtării greutății pe zona ulceroasă, fapt ce îndepărtează traumatismele mecanice care întârzie vindecarea. Repausul la pat, folosirea diferitelor orteze și dispozitive de mers sau gheața ghipsată (total contact cast) limitează distribuția greutății pe leziuni sau punctele de presiune. Debridarea chirurgicală este importantă și eficientă, dar eficacitatea clară a altor modalități de curățare a rănii (enzime, îmbibare, absorbție) lipsește. Pansamentele precum cel cu hidrocoloid promovează vindecarea prin crearea unui mediu umed și prin protejarea locului lezat. Agenții antiseptici ar trebui evitați. Antibioticele topice au o valoare limitată. Evaluarea ortotică, referința către un specialist pentru terapie fizică și reabilitarea ar trebui să urmeze odată ce infecția a fost controlată.

Infecțiile ușoare sau cele care nu amenință un membru pot fi tratate cu antibiotice orale (cefalosporine, clindamicină, amoxicilină/clavulanat și fluorochinolone),

debridarea chirurgicală a țesutului necrotic, toaletarea plăgii (evitarea greutății pe zona ulceroasă) și monitorizare atentă a progresiei infecției. Ulcerele mai severe au nevoie de antibioterapie i.v. pe lângă odihna la pat și toaletarea plăgii. Poate fi necesară debridarea chirurgicală de urgență. Controlul strict al glicemiei trebuie să fie un țel (vezi mai jos). Antibioterapia i.v. trebuie să acopere un spectru larg, direcționat către *Staphyilococcus aureus*, streptococi, aerobi gram-negativi și bacterii anaerobe. Inițial regimul antimicrobian trebuie să includă ertapenem, piperacilină/tazobactam, cefotetan, ampicilină/sulbactam, linezolid sau o combinație de clindamicină și o fluorochinolonă. Infecțiile severe sau cele care nu prezintă semne de îmbunătățire după 48 de ore de antibioterapie necesită expansiunea terapiei antimicrobiene pentru a trata *S. aureus* rezistent la meticilină (de exemplu, vancomicină) și *Pseudomonas aeruginosa*. Dacă infecția care înconjoară ulcerul nu se îmbunătățește sub antibioterapie i.v., se indică reevaluarea spectrului de acoperire al antibioticelor și a nevoii de revascularizare și debridare a plăgii. Odată cu îmbunătățirea clinică, antibioticele orale și toaletarea plăgii pot fi continuate în afara spitalizării, dar cu o atentă monitorizare a bolnavului.

Informațiile noi despre biologia rănilor a dus la dezvoltarea unor noi tehnologii (de exemplu, echivalenți de piele vie sau factori de creștere) care se pot dovedi utile mai ales în ulcerele neuropate. S-a folosit și oxigen hiperbaric, dar lipsesc dovezi riguroase ale eficacității. Presiunea negativă aplicată plăgii s-a dovedit a accelera vindecarea rănilor plantare.

INFECȚIILE

Pacienții cu DZ suferă de o frecvență și o severitate mai crescută a infecțiilor. Cauzele includ anomalii incomplet definite ale imunității mediate celular și ale funcției fagocitare asociate hiperglicemiei, cât și vascularizația diminuată. Hiperglicemia ajută colonizarea și creșterea unei varietăți de organisme (*Candida* și alte specii fungice). Multe infecții comune sunt mai frecvente și mai severe în populația diabetică, în timp ce unele infecții rare se întâlnesc aproape exclusiv în populația diabetică. Exemple din această ultimă categorie includ mucormicoza rinocerebrală, infecții emfizematoase ale veziculei biliare și ale tractului urinar și otita externă invazivă sau „malignă". Otita externă severă este de obicei secundară infecției cu *P. aeruginosa* în țesutul moale din jurul canalului auditiv extern, ce debutează de obicei cu durere și poate progresa rapid către osteomielită și meningită. Aceste infecții trebuiesc căutate mai ales la pacienții care se prezintă cu stare hiperglicemică hiperosmolară.

Pneumonia, infecțiile tractului urinar și infecțiile cutanate sau ale țesutului conjunctiv sunt toate mult mai comune în populația diabetică. În general, microorganismele ce cauzează infecțiile pulmonare sunt similare celor implicate și la populația nondiabetică; cu toate acestea, microorganismele Gram-negative, *S. aureus* și *Mycobacterium tuberculosis* sunt patogenii mai frecvent întâlniți. Infecțiile tractului urinar (inferior sau pielonefrite) sunt rezultatul agenților bacterieni comuni precum *Escherichia coli*, deși unele specii de drojdie sunt comun observate (*Candida* și *Torulopsis glabrata*). Complicațiile infecțiilor de tract urinar includ pielonefrita emfizematoasă și cistita emfizematoasă. Bacteriuria apare frecvent la pacienții cu cistopatie diabetică. Susceptibilitatea către furunculoză, infestații candidozice superficiale și vulvovaginită este crescută. Controlul glicemic neadecvat este un numitor comun la pacienții cu aceste infecții. Subiecții diabetici au o rată de colonizare cu *S. aureus* a pielii și a nărilor crescută. Pacienții diabetici au un risc mai mare de a dezvolta infecții pe plăgile postoperatorii. Controlul glicemic strict reduce infecțiile postoperatorii la indivizii diabetici ce suferă de CABG și ar trebui să fie un țel al tuturor pacienților diabetici care prezintă o infecție.

MANIFESTĂRI CUTANATE

Cele mai comune manifestări cutanate întâlnite în DZ sunt vindecările prelungite ale rănilor și ulcerele pielii. Dermatopatia diabetică, uneori numită și *papulele pigmentate pretibiale* sau „pete cutanate diabetice", începe cu o arie eritematoasă și evoluează către o arie circulară hiperpigmentată. Aceste leziuni sunt rezultatul unei traume mecanice minore în regiunea pretibială și se întâlnesc mai frecvent la bărbații diabetici în vârstă. Tulburările buloase, precum buloza diabetică (ulcerații superficiale sau eroziuni în zona pretibială), sunt întâlnite uneori. Neurobioza lipoidică diabetică este o afecțiune rară care afectează predominant femeile tinere cu DZ tip 1, neuropatie și retinopatie. De obicei debutează în zona pretibială ca o placă eritematoasă sau papule care cresc progresiv, se întunecă la culoare și dezvoltă margini neregulate cu centrul atrofic sau ulceros. Acestea pot fi dureroase. Vitiligo are o frecvență crescută la subiecții cu DZ tip1. *Achantosis nigricans* (placă velvetică hiperpigmentată în zona gâtului, a axilei sau pe suprafețele de extensie) este uneori întâlnită în rezistența severă la insulină care acompaniază diabetul. *Granulomul anular* (placă eritematoasă pe trunchi sau membre) și scleredemul (arii de îngroșare a pielii pe spate sau gât, în zonele unde s-au dezvoltat infecții superficiale) localizate sau generalizate sunt mai comune la persoanele suferind de diabet zaharat. *Lipoatrofia* și *lipohipertrofia* se pot dezvolta în ariile de injectare a insulinei, dar sunt acum neobișnuite, odată cu folosirea insulinei umane. Xeroza și pruritul sunt comune și se ameliorează odată cu hidratarea pielii.

ABORDAREA PACIENTULUI Diabetul zaharat

DZ și complicațiile lui produc o gamă largă de semne și simptome; cele secundare hiperglicemiei pot apărea în orice stadiu al bolii, în timp ce complicațiile cronice încep să apară în a doua decadă a hiperglicemiei. Subiecții cu DZ tip 2 nedetectat se pot prezenta cu

complicaţii ale DZ chiar la diagnostic. Istoricul bolii şi examenul obiectiv ar trebui să evalueze semnele şi simptomele hiperglicemiei acute, complicaţiile cronice şi condiţiile asociate DZ.

ISTORICUL BOLII Este necesar să se obţină un istoric medical complet, cu atenţie specială pe aspectele relevante în DZ, precum greutatea, antecedentele familiale de DZ şi complicaţiile acestuia, factori de risc cardiovascular, activitate fizică, fumat şi folosirea etanolului. Simptomele hiperglicemiei includ poliuria, polidipsia, pierderea în greutate, fatigabilitate, slăbiciune, vedere înceţoşată, infecţii superficiale frecvente (vaginită, infestaţii cutanate fungice) şi vindecare întârziată a leziunilor cutanate după traumatisme minore. Tulburările metabolice sunt legate mai ales de hiperglicemie (diureza osmotică) şi de starea catabolică a pacientului (pierderea urinară de glucoză şi calorii, lezări musculare cauzate de degradarea proteinelor şi a sintezei scăzute a acestora). Vederea înceţoşată este rezultatul schimbărilor în conţinutul de apă al cristalinului şi se ameliorează odată cu controlul hiperglicemiei.

La un pacient cu DZ clar, evaluarea iniţială ar trebui să sublinieze îngrijirea anterioară a bolii, inclusiv tipul terapiei, nivelul anterior de A1C, rezultatele automonitorizării glucozei, frecvenţa episoadelor hipoglicemice, prezenţa complicaţiilor specifice DZ şi evaluarea cunoştinţelor pacientului despre diabet, activitate fizică şi nutriţie. Complicaţiile cronice pot afecta organele interne, iar un subiect diabetic poate prezenta unul, mai multe sau niciun simptom al acestora (vezi mai sus). În plus, trebuie căutată prezenţa comorbidităţilor legate de diabet (boli cardiovasculare, hipertensiune arterială, dislipidemie).

EXAMENUL OBIECTIV Pe lângă un examen obiectiv complet, ar trebui să se acorde o atenţie specială aspectelor relevante în DZ, precum greutate sau IMC, examinarea retinei, tensiunea arterială în ortostatism, examinarea picioarelor, pulsul periferic şi zonele de injecţie ale insulinei. Tensiunea arterială > 130/80 mmHg este considerată hipertensiune la pacienţii diabetici. O examinare atentă a extremităţilor inferioare ar trebui să caute dovezi ale bolii arteriale periferice (pulsul la pedioase), ale neuropatiei periferice, calusuri, infestaţii fungice superficiale, boli ale unghiilor, reflexele gleznei şi diformităţi ale picioarelor (precum degetele în ciocan, degetele gheară sau piciorul Charcot) pentru a identifica ariile cu posibilitate de a dezvolta ulceraţii ale pielii. Senzaţia vibratorie (128 MHz aplicaţi la baza degetului mare), abilitatea de a simţi atingerea cu un monofilament (5,07, 10-g monofilament), senzaţia de înţepătură, testarea reflexelor gleznei şi pragul de sensibilitate vibratorie (folosind biotesiometrul) sunt folosite pentru a detecta neuropatia diabetică moderată sau avansată. Din moment ce bolile periodontale sunt mai frecvente la pacienţii diabetici, ar trebui examinată atent şi cavitatea bucală.

CLASIFICAREA DIABETULUI LA UN PACIENT Etiologia diabetului la un subiect cu debut recent al bolii poate fi de obicei atribuită criteriilor clinice. Pacienţii cu DZ tip 1 tind să aibă următoarele caracteristici : (1) debutul bolii înainte de vârsta de 30 de ani, (2) habitus corporal slab, (3) necesitatea insulinei ca terapie iniţială, (4) predispunere către cetoacidoză şi (5) risc crescut de alte tulburări autoimune, precum boli tiroidiene autoimune, insuficienţa suprarenaliană, anemie pernicioasă, boală celiacă şi vitiligo. Prin contrast, subiecţii cu DZ tip 2 prezintă de obicei următoarele caracteristici: (1) dezvoltă de obicei diabet după vârsta de 30 de ani, (2) sunt de obicei obezi (80% sunt obezi, dar subiecţii în vârstă pot fi slabi), (3) este posibil să nu necesite tratament cu insulină la început şi (4) pot asocia boli precum rezistenţa la insulină, hipertensiunea arterială, boală cardiovasculară, dislipidemie sau SOPC. În DZ tip 2 rezistenţa la insulină se asociază frecvent cu obezitatea abdominală (spre deosebire de obezitatea coapselor sau a şoldului) şi hipertrigliceridemie. Deşi majoritatea pacienţilor diagnosticaţi cu DZ tip 2 sunt mai în vârstă, vârsta de diagnostic este în declin şi există o creştere marcată a acestui diagnostic în rândul copiilor şi adolescenţilor obezi. Unii indivizi cu DZ tip 2 fenotipic se prezintă cu cetoacidoză diabetică, dar lipsesc markerii autoimuni şi poate fi mai târziu tratat cu antidiabetice orale în locul terapiei cu insulină (acest tablou clinic se mai numeşte *diabet zaharat tip 2 predispus la cetoză*). Pe de altă parte, unii indivizi (5-10%) cu o aparenţă fenotipică a DZ tip 2 nu prezintă o deficienţă absolută a insulinei, dar prezintă markeri imuni (ICA, autoanticorpi GAD) sugestivi pentru DZ tip 1 (numit şi *diabetul autoimun latent al adultului*). Aceşti indivizi au cel mai adesea c vârsta < 50 de ani, un IMC normal şi prezintă istoric personal sau familial de boli autoimune. Există posibilitatea ca aceştia să necesite terapie cu insulină în următorii 5 ani. Formele monogenice de diabet (discutate anterior) ar trebui luate în consideraţie la cei cu debut la mai puţin de 30 de ani, un tipar autozomal de moştenire a diabetului şi lipsa deficienţei aproape complete de insulină. În ciuda avansurilor recente în înţelegerea patogenezei diabetului, rămâne dificil de catalogat fără echivoc unii pacienţi. Indivizii care deviază de la profilul clinic al tipului 1 sau 2 sau care prezintă alte deficienţe asociate, precum surditate, boală pancreatică exocrină şi alte tulburări endocrine, trebuie catalogaţi în conformitate (Tabel 19-1).

EVALUAREA DE LABORATOR Evaluarea de laborator ar trebui în primul rând să determine dacă pacientul îndeplineşte criteriile DZ (Tabel 19-2) şi apoi să evalueze gradul de control glicemic (A1C, discutate în

„Monitorizarea nivelului controlului glicemic"). În plus față de standardele evaluării de laborator, pacientul trebuie să fie evaluat pentru condițiile asociate DZ (de exemplu, microalbuminurie, dislipidemie, disfuncția tiroidiană). Indivizii aflați la mare risc de a dezvolta o boală cardiovasculară trebuie supuși unei evaluări pentru boala coronariană asimptomatică prin teste cardiace de stres atunci când este indicat.

Clasificarea tipului de diabet poate fi facilitată de evalurea de laborator. Insulina serică sau măsurătorile peptidului-C nu deosebesc DZ tip 1 de cel de tip 2, dar un nivel scăzut al peptidului–C confirmă nevoia de insulină a pacientului. Mulți dintre subiecții cu DZ tip 1 la debut rețin o oarecare producție a peptidului-C. Măsurătoarea anticorpilor împotriva celulelor insulare la momentul debutului diabetului poate fi folositoare dacă încadrarea diabetului nu este clară pe baza caracteristicilor descrise anterior.

TRATAMENTUL PE TERMEN LUNG

PRINCIPII GENERALE

Țelurile terapiei în DZ tip 1 sau 2 sunt următoarele : (1) eliminarea simptomelor legate de hiperglicemie, (2) reducerea sau eliminarea complicațiilor micro- sau macrovasculare pe termen lung și (3) permiterea pacientului să aibă un stil de viață normal. Pentru atingerea acestor țeluri clinicianul trebuie să identifice un nivel țintă al controlului glicemic adecvat fiecărui pacient, să asigure educația și resursele farmacologice necesare pacientului și să monitorizeze/trateze complicațiile specifice DZ. Simptomele diabetului se ameliorează de obicei atunci când glucoza plasmatică este < 11,1 mmol/L (200 mg/dL) și astfel tratamentul DZ se bazează pe atingerea țelurilor secundare și terțiare. Țelurile tratamentului pentru pacienții diabetici sunt rezumate în **Tabelul 19-8**.

Îngrijirea unui pacient diabetic necesită o echipă multidisciplinară. În centrul succesului acestei echipe stă participarea pacientului, admiterea terapiei și entuziasmul, toate fiind esențiale în managementul diabetului. Membrii echipei includ medicul de familie și/sau endocrinologul sau diabetologul, un educator al diabeticilor și un nutriționist. În plus, atunci când apar complicațiile diabetului, alți specialiști (neurolog, nefrolog, chirurg cardiovascular, oftalmolog) cu experiență în complicațiile DZ sunt esențiali.

Există mai mulți termeni atribuiți abordărilor diferite de tratament al DZ precum terapia intensivă cu insulină, controlul glicemic intensiv și „controlul ferm". Acest capitol și alte surse folosesc termenul de *îngrijire cuprinzătoare a diabetului*, pentru a sublinia faptul că un tratament optim cuprinde mai mult decât managementul glucozei plasmatice. Deși controlul glicemic este centrul terapiei, îngrijirea cuprinzătoare a DZ tip 1 și 2 trebuie să detecteze și să trateze complicațiile specifice diabetului și să modifice factorii de risc pentru bolile care se asociază acestuia. În plus față de aspectele clinice ale DZ, problemele financiare, sociale, culturale, familiale și legate de locul de muncă pot afecta terapia DZ. Federația Internațională a Diabetului, recunoscând faptul că sursele existente pentru terapia DZ diferă mult în lume, a stabilit ghiduri de terapie standard (un serviciu bine dezvoltat cu un sistem de finanțare care consumă o mare parte a bogăției naționale), terapie minimă (pentru zonele cu resurse foarte limitate) și terapie cuprinzătoare (pentru zonele cu resurse considerabile). Acest capitol oferă ghiduri pentru un nivel de terapie cuprinzătoare a diabetului.

TABELUL 19-8

ȚELURILE TRATAMENTULUI PENTRU ADULȚII CU DIABET[a]

INDEX	ȚEL
Control glicemic[b]	
A1C	<7.0%[c]
Glucoza plasmatică din capilar înainte de masă	3,9-7,2 mmol/L (70-130 mg/dL)
Vârful maxim al glucozei plasmatice din capilar postprandial[d]	< 10 < 1,7 mmol/L (< 180 mg/dL)
Tensiunea arterială	<130/80
Lipide[e]	
Lipoproteine cu densitate mică	< 2,6 mmol/L (100 mg/dL)
Lipoproteine cu densitate înaltă	> 1 mmol/L (40 mg/dL) la bărbați > 1,3 mmol/L (50 mg/dL) la femei
Trigliceride	< 1,7 mmol/L (< 150 mg/dL)

[a] Recomandat de ADA; valorile țintă trebuie individualizate pentru fiecare pacient (vezi textul), deoarece pot fi diferite pentru anumite grupuri de pacienți.
[b] A1C este ținta principală.
[c] Valoarea medie normală a A1C: 4-6%.
[d] 1-2 ore după o masă.
[e] În ordine descrescătoare a priorităților.
Sursă: adaptat după American Diabetes Association: Diabetes Care 34:S11, 2011.

EDUCAȚIA PACIENTULUI DESPRE DZ, NUTRIȚIE ȘI ACTIVITATE FIZICĂ

Pacientul cu DZ de tip 1 sau de tip 2 trebuie să primească educație în ceea ce privește nutriția, exercițiile fizice, îngrijirea diabetului în cursul altor boli și despre medicamentele ce scad glucoza plasmatică. Pe lângă o complianță îmbunătățită, educarea pacientului le permite pacienților cu DZ să-și asume o responsabilitate mai mare legată de îngrijirea lor. Educația pacientului trebuie văzută ca un proces continuu, care trebuie să conțină vizite regulate pentru consolidarea acesteia; nu trebuie să fie un proces care să fie încheiat pe parcursul a una sau două vizite la asistenta educator sau la nutriționist. ADA se referă la educația despre planul de management individualizat al pacientului ca la educația despre managementul propriu al diabetului

(DSME). Contactele mai frecvente dintre pacient și echipa de management a diabetului (electronice, prin telefon etc.) îmbunătățesc controlul glicemiei.

Educația despre diabet

Cel care se ocupă de educația în ceea ce privește diabetul este un profesionist din domeniul de îngrijire a sănătății (asistentă medicală, dietetician sau farmacist) care este certificat în educația diabetului. Subiectele importante din educația pentru îngrijirea optimă a diabetului includ propria monitorizare a glucozei sangvine; monitorizarea cetonelor urinare (DZ tip 1); administrarea de insulină; ghiduri pentru managementul diabetului în timpul bolilor; prevenția și managementul hipoglicemiei (Cap. 20); îngrijirea pielii și a picioarelor; managementul diabetului înainte, în timpul și după exercițiile fizice și activitățile care reprezintă un factor de risc.

Nutriția

Terapia prin nutriție medicală (MNT) este un termen folosit de ADA pentru a descrie coordonarea optimă între aportul caloric și alte aspecte legate de terapia diabetului (insulină, exerciții, scădere ponderală). Măsurile de prevenție primară ale MNT sunt îndreptate spre prevenția sau întârzierea debutului DZ de tip 2 la indivizii cu risc înalt (obezi sau cu prediabet) prin promovarea scăderii ponderale. Tratamentul medical al obezității reprezintă o arie cu evoluție rapidă și este discutat în cadrul Cap. 17. Măsurile de prevenție secundară ale MNT sunt îndreptate către prevenția sau întârzierea complicațiilor diabetului la indivizii diabetici prin îmbunătățirea controlului glicemic. Măsurile de prevenție terțiară ale MNT sunt orientate spre managementul complicațiilor determinate de diabet (boala cardiovasculară, nefropatie) la indivizii diabetici. De exemplu, la indivizii cu diabet și boală cronică de rinichi, aportul proteic trebuie limitat la 0,8 g/kg corp/zi. MNT la pacienții cu diabet și boală cardiovasculară ar trebui să adopte principiile dietetice folosite la pacienții nondiabetici cu boală cardiovasculară. Având în vedere că recomandările legate de cele trei tipuri de MNT se suprapun, acest capitol pune accentul pe măsurile de prevenție secundară ale MNT. Abordarea farmacologică care ajută la scăderea în greutate și chirurgia bariatrică trebuie luate în considerare la pacienții selectați (Cap. 17).

În general, componentele unei MNT optime sunt similare pentru indivizii cu DZ tip 1 sau tip 2 și sunt similare și cu cele care privesc populația generală (fructe, legume, alimente cu conținut crescut de fibre și cantitate scăzută de grăsimi; Tabelul 19-9). Educația MNT reprezintă o componentă importantă a îngrijirii complete a diabetului și trebuie susținută prin educarea regulată a pacientului. Din punct de vedere istoric, educația nutritivă a impus pacienților regimuri complicate. Practicile curente s-au schimbat foarte mult, deși mulți pacienți și furnizori ai serviciilor de sănătate privesc dieta din cadrul diabetului ca

TABELUL 19-9

RECOMANDĂRI NUTRIȚIONALE PENTRU ADULȚII CU DIABET[a]

Dieta de scădere ponderală (în prediabet și DZ tip 2)
- Dietă hipocalorică care are un conținut scăzut de grăsimi sau de carbohidrați

Grăsimile în dietă
- Consum minim de grăsimi de tip trans

Carbohidrații în dietă
- Monitorizarea aportului de carbohidrați în ceea ce privește caloriile
- Alimentele care conțin sucroză pot fi consumate după ajustarea dozei de insulină
- Determinarea cantității de carbohidrați prin estimarea gramelor de carbohidrați din dietă (pentru DZ tip 1)
- Indexul glicemic reflectă cum consumul unui anumit aliment afectează glucoza sangvină

Proteinele în dietă: ca parte a unei diete optime

Alte componente:
- Îndulcitori nonnutritivi
- Administrarea de rutină a suplimentelor de vitamine, antioxidanți sau oligoelemente nu este recomandată

[a] Vezi textul pentru diferențele dintre pacienții cu diabet de tip 1 sau de tip 2. În ceea ce privește populația generală, o dietă sănătoasă include fructe, legume și alimente cu un conținut crescut de fibre.
Sursă: adaptat după American Association of Diabetes: Diabetes Care 34:S11, 2011

fiind monolitică și statică. De exemplu, MNT include acum alimente care conțin sucroză și caută să modifice alți factori de risc precum hiperlipidemia și hipertensiunea arterială, în loc să se axeze pe scăderea ponderală a indivizilor cu DZ de tip 2. Indexul glicemic este o estimare a creșterii postprandiale a glucozei serice atunci când o anumită cantitate din acel tip de aliment este consumată. Consumul alimentelor cu index glicemic mic pare să reducă excursiile postprandiale ale glucozei și să îmbunătățească controlul glicemic. Îndulcitorii cu număr scăzut de calorii și cei nonnutritivi sunt de ajutor. În mod curent, nu există dovezi care să susțină suplimentarea dietei cu vitamine, antioxidanți (vitamina C și E) sau micronutrimente (crom) la pacienții cu diabet.

Scopul MNT la individul cu DZ de tip 1 este să coordoneze și să potrivească aportul caloric, atât din punct de vedere temporar, cât și cantitativ, cu o cantitate adecvată de insulină. MNT în DZ de tip 1 și automonitorizarea glucozei serice trebuie integrate pentru a obține un regim optim de insulină. ADA încurajează pacienții și furnizorii să utilizeze numărarea carbohidraților sau sisteme de schimb pentru a estima conținutul nutritiv al unei mese sau al unei gustări. Bazat pe conținutul estimat al carbohidraților la o masă, un raport între insulină și carbohidrați determină doza de insulină bolus pentru un prânz sau o gustare. MNT trebuie să fie suficient de flexibilă pentru a permite exercițiile fizice, iar regimul insulinic trebuie să permită deviațiile aportului caloric. O componentă importantă

a MNT în diabetul de tip 1 este să minimizeze creşterea ponderală asociată cu un management intensiv al diabetului.

Obiectivele MNT în DZ de tip 2 trebuie să se axeze pe scăderea ponderală şi să se adreseze prevalenţei mult crescute a factorilor de risc cardiovasculari (hipertensiune arterială, dislipidemie, obezitate) şi a bolilor din această populaţie. Majoritatea acestor indivizi sunt obezi, iar scăderea ponderală este intens încurajată, motiv pentru care trebuie să rămână un obiectiv important. Dietele hipocalorice şi scăderea ponderală modestă (5-7%) determină frecvent o scădere rapidă şi dramatică a glucozei serice la indivizii cu DZ tip 2 la debut. Cu toate acestea, numeroase studii atestă faptul că scăderea ponderală pe termen lung este rară. MNT pentru DZ de tip 2 ar trebui să încurajeze reducerea modestă a caloriilor (conţinut scăzut de carbohidraţi sau de grăsimi), aportul scăzut de grăsimi şi activitatea fizică crescută. Consumul mare de fibre solubile poate să îmbunătăţească controlul glicemic la indivizii cu DZ tip 2. Scăderea ponderală şi exerciţiile ameliorează rezistenţa la insulină.

Exerciţiile

Activitatea fizică are multiple efecte pozitive, inclusiv reducerea riscului cardiovascular şi a presiunii arteriale, menţinerea masei musculare, scăderea ţesutului adipos şi scăderea ponderală. Pentru indivizii cu DZ de tip 1 sau de tip 2, exerciţiile sunt de asemenea utile în scăderea glucozei plasmatice (în timpul şi după exerciţii) şi în creşterea sensibilităţii la insulină. La pacienţii cu diabet, ADA recomandă 150 min/săptămână (repartizate pe parcursul a cel puţin 3 zile) de activitate fizică aerobică moderată. Regimul activităţii fizice ar trebui de asemenea să includă antrenamente de rezistenţă.

În ciuda beneficiilor, exerciţiile reprezintă o provocare pentru pacienţii cu DZ, deoarece le lipsesc mecanismele normale de reglare a glicemiei (normal, insulina scade, iar glucagonul creşte în timpul exerciţiilor). Muşchiul scheletic este unul dintre locurile principale ale consumului metabolic de combustibil în starea de repaus, iar activitatea musculară crescută din timpul exerciţiilor aerobice solicitante creşte foarte mult necesarul de combustibil. Indivizii cu DZ de tip 1 sunt predispuşi fie la hiperglicemie sau hipoglicemie în timpul activităţii fizice, în funcţie de cantitatea de glucoză plasmatică dinaintea exerciţiilor, de nivelul de insulină circulantă şi de nivelul de catecolamine indus de exerciţii. Dacă nivelul de insulină este prea scăzut, creşterea catecolaminelor poate creşte glucoza plasmatică excesiv, poate promova formarea de corpi cetonici şi poate duce la cetoacidoză. Invers, dacă nivelul de insulină circulantă este prea crescut, hiperinsulinemia poate reduce producţia hepatică de glucoză (glicogenoliză scăzută, gluconeogeneză scăzută) şi creşte pătrunderea glucozei la nivel muscular, ceea ce duce la hipoglicemie.

Pentru a evita hiper- sau hipoglicemia în urma exerciţiilor, pacienţii cu DZ tip 1 ar trebui: (1) să-şi monitorizeze glucoza plasmatică înainte, în timpul şi după exerciţii; (2) să întârzie activitatea fizică dacă glucoza sangvină este > 14mmol/L (250 mg/dL) şi cetonele sunt prezente; (3) dacă glucoza sangvină este < 5,6 mmol/L (100 mg/dL), să ingere carbohidraţi înainte de exerciţii; (4) să monitorizeze glicemia în timpul exerciţiilor şi să ingere carbohidraţi pentru a preveni hipoglicemia; (5) să scadă dozele de insulină (în funcţie de experienţa anterioară) înainte de exerciţii şi să injecteze insulina într-o zonă ce nu este implicată în exerciţii şi (6) să înveţe răspunsul glicemic individual la diferite tipuri de exerciţii şi să crească aportul alimentar până la 24 de ore după activitatea fizică, în funcţie de intensitatea şi durata exerciţiilor. La indivizii cu DZ de tip 2, hipoglicemia legată de activitatea fizică este mai rară, dar poate să apară la indivizii ce iau insulină sau secretagogi de insulină.

Deoarece boala cardiovasculară asimptomatică apare la o vârstă mai tânără atât în DZ de tip 1, cât şi în cel de tip 2, toleranţa formală la activitatea fizică poate fi justificată la indivizii diabetici de oricare dintre următoarele: vârsta > 35 de ani, durata diabetului > 15 ani (DZ tip 1) sau > 10 ani (DZ tip 2), complicaţiile microvasculare ale DZ (retinopatie, microalbuminurie sau nefropatie), PAD, alţi factori de risc ai bolii coronariene sau neuropatie autonomă. Retinopatia proliferativă netratată este o contraindicaţie relativă pentru exerciţiile fizice mai grele, deoarece pot să determine hemoragie vitroasă sau dezlipire de retină.

MONITORIZAREA NIVELULUI DE CONTROL GLICEMIC

Monitorizarea optimă a controlului glicemic include determinări ale glicemiei plasmatice realizate de către pacient şi evaluarea controlului pe termen lung de către medic (determinarea hemoglobinei A1C şi urmărirea determinărilor glicemiei plasmatice realizate de pacient). Aceste determinări sunt complementare: determinările pacientului oferă o imagine a controlului glicemic pe termen scurt, pe când A1C reflectă media controlului glicemic cu 2-3 luni înainte.

Automonitorizarea glicemiei sangvine

Automonitorizarea glicemiei sangvine (SMBG) este standardul de îngrijire în cadrul managementului diabetului, ce îi permite pacientului să-şi urmărească propria glicemie sangvină oricând. În SMBG, o picătură mică de sânge şi o reacţie enzimatică uşor detectabilă permit determinarea glucozei plasmatice la nivel capilar. Multe aparate de monitorizare a glicemiei pot măsura rapid şi precis glicemia (calibrate pentru a furniza valoarea glicemiei plasmatice, chiar dacă se măsoară glucoza sangvină) din cantităţi mici de sânge (3-10 μL) obţinute din pulpa degetului; alte alternative pentru testare (de exemplu, antebraţul) sunt mai puţin sigure, mai ales atunci când glicemia sangvină se modifică rapid (postprandial). Un număr mare de aparate de monitorizare a glicemiei sunt disponibile, iar persoana certificată să se ocupe de educaţia în ceea ce priveşte diabetul are un rol esenţial în a ajuta pacientul să-şi aleagă aparatul

optim și să-l învețe să-l folosească. Prin combinația dintre determinările glicemiei cu istoricul alimentar, schimbările medicației și istoricul activității fizice, medicul și pacientul pot să îmbunătățească tratamentul.

Frecvența determinărilor SMBG trebuie individualizată și adaptată pentru obiectivele îngrijirii diabetului. Pacienții cu DZ de tip 1 sau cei cu DZ de tip 2 care fac mai multe injecții cu insulină în fiecare zi trebuie să-și măsoare de rutină glicemia plasmatică de trei sau de mai multe ori pe zi, pentru a-și estima și selecta bolusurile de insulină cu durată scurtă de acțiune la fiecare prânz și să-și modifice dozele de insulină cu durată lungă de acțiune. Majoritatea indivizilor cu DZ tip 2 necesită o monitorizare mai rară, deși o frecvență optimă a SMBG nu a fost clar definită. Indivizii cu DZ tip 2 care primesc insulină ar trebui să utilizeze SMBG mai des decât cei care primesc agenți orali. Cei cu DZ tip 2 care primesc medicație orală ar trebui să utilizeze SMBG ca pe o metodă de evaluare a eficienței medicației lor și a impactului asupra dietei. Având în vedere că nivelurile plasmatice de glucoză oscilează mai puțin la acești indivizi, una sau două determinări ale SMBG pe zi (sau mai puțin la pacienții care primesc agenți orali sau au dieta sub control) pot fi suficiente. Majoritatea determinărilor la indivizii cu DZ de tip 1 sau 2 ar trebuie efectuată înaintea mesei și suplimentată cu determinări postprandiale pentru a evalua dacă se ating țintele glicemiei postprandiale (Tabelul 19-8).

Aparatele pentru monitorizarea continuă a glicemiei sangvine (CGM) au fost aprobate de către FDA, iar altele sunt în diverse etape de dezvoltare. Aceste aparate nu înlocuiesc determinările tradiționale ale glicemiei. Sunt tehnologii cu evoluție rapidă, care necesită o expertiză substanțială din partea echipei de management al diabetului și al pacientului. Sistemele de monitorizare continuă a glicemiei determină glicemia din fluidul interstițial, care se află în echilibru cu glicemia sangvină. Aceste aparate oferă informații utile pe termen scurt despre pattern-ul schimbărilor glicemice și au o abilitate îmbunătățită de a detecta episoadele hipoglicemice. Experiența clinică cu acest tip de aparate se află într-o creștere rapidă, fiind utile mai ales la indivizii cu episoade de hipoglicemie neidentificate sau la cei care nu și-au atins obiectivele glicemice în ciuda unor eforturi majore. Utilitatea CGM în cadrul secției de terapie intensivă rămâne să fie evaluată.

Cetonele sunt un indicator timpuriu al cetoacidozei diabetice și ar trebui determinate la indivizii cu DZ de tip 1 atunci când glicemia plasmatică este constant > 16,7 mmol/L (300 mg/dL) în timpul unei afecțiuni intercurente sau când apar simptome precum greața, vărsăturile sau durerile abdominale. Determinarea sangvină a β-hidroxibutiratului este de preferat înaintea testelor urinare bazate pe nitroprusiat care determină doar acetoacetatul și acetona.

Evaluarea controlului glicemic pe termen lung

Determinarea hemoglobinei glicate este metoda standard pentru evaluarea controlului glicemic pe termen lung. Atunci când glucoza plasmatică este crescută constant, se realizează o creștere a glicării neenzimatice a hemoglobinei; această modificare reflectă istoricul glicemic din urmă cu 2-3 luni, având în vedere că eritrocitele au o durată medie de viață de 120 de zile (nivelul glicemic din luna anterioară contribuie cu aproximativ 50% din valoarea A1C). Există numeroase metode de laborator pentru determinarea formelor variate de hemoglobină glicată și acestea au variații importante de la o metodă la alta; testele care sunt calibrate împotriva testului DCCT A1C sunt esențiale. În funcție de metoda de testare folosită, hemoglobinopatiile, anemiile, reticulocitoza, transfuziile și uremia pot interfera cu rezultatul A1C. Determinarea A1C la „punctul de îngrijire" permite obținerea unui feedback mai rapid și poate fi folosită pentru modificarea terapiei.

A1C ar trebui determinată la toți indivizii cu DZ în timpul primei evaluări a acestora, ca parte a îngrijirii lor complete. Ca factor predictor principal al complicațiilor pe termen lung ale DZ, A1C ar trebui să oglindească, până la un anumit punct, determinările pe termen scurt ale SMBG. Aceste două măsurători sunt complementare prin faptul că afecțiunile intercurente recente pot să afecteze valorile SMBG, dar nu și pe cele ale A1C. Astfel, hiperglicemia postprandială și cea nocturnă pot să nu fie detectate de către SMBG din plasma capilară preprandială, dar vor fi reflectate de A1C. În cadrul testelor standardizate, A1C aproximează următoarele valori medii ale glicemiei plasmatice: o A1C de 6% = 7,0 mmol/L (126 mg/dL), 7% = 8,6 mmol/L (154 mg/dL), 8% = 10,2 mmol/L (183 mg/dL), 9% = 11,8 mmol/L (212 mg/dL), 10% = 13,4 mmol/L (240 mg/dL), 11% = 14,9 mmol/L (269 mg/dL) și 12% = 16,5 mmol/L (298 mg/dL). La pacienții care își ating ținta glicemiei, ADA recomandă determinarea A1C de cel puțin două ori pe an. Testări mai frecvente (la fiecare 3 luni) se recomandă atunci când controlul glicemic este neadecvat sau terapia se modifică. Gradul de glicare a altor proteine, precum albumina, poate fi folosit ca un indicator alternativ al controlului glicemic atunci când A1C este inexactă (anemie hemolitică, hemoglobinopatie). Testarea fructozaminei (determinând albumina glicată) reflectă statusul glicemic din urmă cu două săptămâni. Alte teste pentru controlul glicemic nu ar trebui folosite de rutină, având în vedere că lipsesc studiile care să demonstreze că acestea prezic apariția complicațiilor DZ.

TRATAMENT Diabetul zaharat tip 1 și tip 2

STABILIREA NIVELULUI ȚINTĂ PENTRU CONTROLUL GLICEMIC Deoarece complicațiile DZ sunt legate de controlul glicemic, se dorește obținerea normoglicemiei sau a apropierii de normoglicemie, deși este un scop greu de realizat pentru majoritatea pacienților. Oricum, normalizarea glicemiei plasmatice pentru perioade lungi de timp este extrem de dificil de obținut, fapt demonstrat de DCCT. Indiferent de nivelul

hiperglicemiei, îmbunătăţirea controlului glicemic va scădea riscul complicaţiilor diabetului (Fig. 19-8).

Ţinta pentru controlul glicemic (aşa cum este reflectat de A1C) trebuie individualizată, iar scopurile terapiei trebuie dezvoltate împreună cu pacientul, după ce sunt luate în considerare o serie de probleme medicale, sociale şi ale modului de viaţă. Câţiva factori importanţi de luat în considerare includ: vârsta pacientului şi abilitatea acestuia de a înţelege şi implementa un regim de tratament complex, prezenţa şi severitatea complicaţiilor diabetului, abilitatea de a recunoaşte simptomele hipoglicemiei, prezenţa altor condiţii medicale sau tratamente care ar putea modifica răspunsul terapeutic, stilul de viaţă şi ocupaţia (de exemplu, consecinţele posibile ale experienţei hipoglicemiei la slujbă) şi nivelul de sprijin disponibil din partea familiei şi a prietenilor.

ADA sugerează că ţinta glicemică este obţinerea unei A1C pe cât de aproape de normal se poate, fără o hipoglicemie importantă. În general, ţinta A1C trebuie să fie < 7% (Tabelul 19-8), dar cu o ţintă mai mică pentru unii pacienţi. O ţintă mai mare a A1C poate fi adecvată pentru indivizii foarte tineri sau bătrâni cu speranţă de viaţă limitată şi condiţii comorbide. Considerentul major este frecvenţa şi severitatea hipoglicemiei, odată ce aceasta devine tot mai frecventă în cazul ţintelor mai mici ale A1C. Un control mai strâns al glicemiei (A1C de 6% sau mai puţin) nu este benefic, poate fi chiar dăunător în diabetul tip 2 şi poate reprezenta un risc mare de boală coronariană.

DIABETUL ZAHARAT TIP 1

Aspecte generale Recomandările ADA pentru ţintele glicemice în timpul postului alimentar şi la ora culcării, cât şi ţintele A1C sunt rezumate în Tabelul 19-8. Scopul este de a schiţa şi implementa regimuri de insulină care mimează secreţia fiziologică de insulină. Deoarece indivizii cu DZ tip 1 au deficit parţial sau complet al producţiei endogene de insulină, administrarea de insulină bazală este esenţială pentru a regla prăbuşirea glicogenului, gluconeogeneza, lipoliza şi cetogeneza. De asemenea, substituţia insulinei pentru prânzuri trebuie să fie adecvată aportului de carbohidraţi şi să promoveze o utilizare normală a glucozei, precum şi a depozitării.

Management intensiv Managementul intensiv al diabetului are ca scop obţinerea euglicemiei sau a unei glicemii aproape de normal. Această abordare necesită resurse multiple, inclusiv educarea desăvârşită şi continuă a pacientului, înregistrarea detaliată a valorilor glucozei plasmatice şi a aportului nutritiv al pacientului şi un regim insulinic variabil, care să adapteze doza de insulină la aportul de glucoză. Regimurile insulinice includ de obicei mai multe componente, injecţii zilnice multiple (MDI) sau aparate cu perfuzie de insulină (fiecare este discutat în continuare).

Beneficiile unui management intensiv al diabetului şi ale controlului glicemic îmbunătăţit includ o reducere a complicaţiilor microvasculare ale DZ şi o reducere a celor macrovasculare, care persistă în timp după o perioadă de glicemie cu valori apropiate de normal. Din punct de vedere psihologic, pacientul experimentează un control mai bun asupra diabetului său şi adesea observă o stare de bine îmbunătăţită, o flexibilitate mai mare în ceea ce priveşte temporizarea meselor şi conţinutul acestora, şi abilitatea de a modifica doza de insulină odată cu exerciţiul fizic. În plus, managementul intensiv al diabetului înainte şi în timpul sarcinii reduce riscul malformaţiilor fetale şi al morbidităţilor. Managementul intensiv al diabetului este încurajat puternic la pacienţii nou diagnosticaţi cu DZ tip 1, deoarece poate să prelungească perioada de producţie a peptidului-C, ceea ce poate duce la un control glicemic mai bun şi un risc redus de hipoglicemie gravă.

Deşi managementul intensiv oferă beneficii impresionante, este de asemenea însoţit de costuri financiare şi personale importante şi astfel nu este la îndemâna tuturor indivizilor.

Preparatele de insulină Preparatele actuale de insulină sunt realizate prin tehnologia ADN-ului recombinat şi constau în două secvenţe de aminoacizi ale insulinei umane sau variaţii ale acesteia. În Statele Unite, majoritatea insulinei este formulată ca U-100 (100 de unităţi/mL). Insulina normală formulată ca U-500 (500 de unităţi/mL) este disponibilă şi uneori este utilă pacienţilor cu rezistenţă severă la insulină. Insulina umană a fost formulată cu o farmacocinetică diferită sau a fost modificată genetic, pentru a mima mai bine secreţia fiziologică de insulină. Insulina poate fi clasificată ca fiind cu durată de acţiune scurtă sau lungă (**Tabelul 19-10**). De exemplu, o formulă de insulină cu durată scurtă de acţiune, insulina lispro, este un analog de insulină la care aminoacizii 28 şi 29 (lizina şi prolina) de pe lanţul B al insulinei au fost inversaţi prin tehnologia ADN-ului recombinat. Insulina aspart şi insulina glulizină sunt alţi analogi de insulină modificaţi genetic, cu proprietăţi similare cu cele ale insulinei lispro. Aceşti analogi de insulină au activitate biologică deplină, dar o tendinţă mai mică la autoagregare, de unde rezultă o absorbţie şi un debut al acţiunii mai rapide şi o durată de acţiune mai scurtă, ceea ce permite, în mod particular, creşterea nivelurilor de glucoză plasmatică după mese. Durata mai scurtă de acţiune pare de asemenea să fie asociată cu un număr mai scăzut de episoade hipoglicemice, în principiu datorită faptului că scăderea acţiunii insulinei corespunde scăderii glucozei plasmatice după masă. Astfel, insulina aspart, lispro şi glulizină sunt preferate înaintea insulinei normale pentru acoperirea prandială. Insulina glargine este o insulină umană biosintetică cu durată lungă de acţiune, care se diferenţiază de insulina normală prin faptul că asparagina este înlocuită de glicină la aminoacidul 21 şi două reziduuri de arginină sunt adăugate la capătul terminal

TABELUL 19-10

PROPRIETĂȚILE PREPARATELOR DE INSULINĂ

PREPARAT	DURATĂ DE ACȚIUNE DEBUT, ore	VÂRF, ore	DURATA EFECTIVĂ, ore
Cu acțiune scurtă			
Aspart	<0,25	0,5-1,5	3-4
Glulizină	<0,25	0,5-1,5	3-4
Lispro	<0,25	0,5-1,5	3-4
Normală	0,5-1,0	2-3	4-6
Cu durată lungă de acțiune			
Detemir	1-4	—[a]	Până la 24
Glargină	1-4	—[a]	Până la 24
NPH	1-4	6-10	10-16
Combinații de insulină			
75/25 – 75% protamină lispro, 25% lispro	<0,25	1.5 h	Până la 10-16
70/30 - 70% protamină aspart, 30% aspart	<0.25	1,5 h	Până la 10-16
50/50 – 50% protamină lispro, 50% lispro	<0.25	1,5 h	Până la 10-16
70/30 – 70% NPH, 30% normală	0,5-1	Dual[b]	10-16

[a] Insulina glargine și detemir au un vârf minim de activitate.
[b] Dual: două vârfuri – unul la 2-3 ore și al doilea la câteva ore după.
Sursă: adaptat din J. S. Skyler, Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.

C al lanțului B. Comparativ cu insulina NPH, debutul acțiunii insulinei glargină se produce mai târziu, durata de acțiune este mai lungă (aproximativ 24 de ore) și vârful este mai puțin pronunțat. S-a raportat o incidență mai mică a hipoglicemiei, mai ales noaptea, în cazul insulinei glargină, raportat la insulina NPH. Posibila asociere între glargină și riscul crescut de cancer este în studiu și este controversat în același timp (verificările FDA sunt în curs). Insulina detemir are o catenă laterală formată din acizi grași care îi prelungește acțiunea prin încetinirea absorbției și a catabolismului. Două injecții zilnice de glargină sau de detemir sunt necesare uneori pentru a oferi o acoperire pe 24 de ore. Insulina normală și cea NPH au secvența nativă de aminoacizi.

Necesarul bazal de insulină este acoperit de formulele de insulină cu durată lungă de acțiune (insulina NPH, insulina glargină sau insulina detemir). Acestea sunt de obicei prescrise împreună cu insulina cu durată scurtă de acțiune, în încercarea de a mima eliberarea fiziologică de insulină odată cu mesele. Deși mixarea formulelor de insulină NPH cu cele de durată scurtă de acțiune este frecventă în practică, acest amestec poate modifica profilul de absorbție a insulinei (mai ales a insulinei cu durată scurtă de acțiune). De exemplu, absorbția lispro este întârziată de combinația cu NPH. Modificarea absorbției insulinei atunci când pacientul amestecă diferite formule de insulină nu trebuie să descurajeze mixarea insulinelor. Oricum, următoarele recomandări trebuie urmărite: (1) amestecă formulele diferite de insulină în seringă imediat înainte de injecție (injectează în 2 min. după amestec); (2) nu păstra insulina sub formă de amestec; (3) urmărește aceeași rutină în ceea ce privește amestecul insulinei și administrarea, pentru a standardiza răspunsul fiziologic la injecția de insulină; și (4) nu amesteca insulina glargine sau detemir cu alte insuline. Miscibilitatea insulinei NPH și a celei umane normale permite producerea de insuline combinate care conțin 70% NPH și 30% normală (70/30) sau amestecuri egale de NPH și insulină normală (50/50). Alte formule de insulină combinată sunt insulina aspart (70/30) și insulina lispro (75/25 și 50/50). Prin introducerea analogului de insulină amestecat cu protamină, aceste combinații au un profil cu durată scurtă și lungă de acțiune (Tabelul 19-10). Deși sunt mai convenabile pentru pacient (doar două injecții/zi), formulele de insulină combinată nu permit ajustarea independentă a activității de scurtă și lungă durată. Câteva formule de insulină sunt disponibile ca „stilouri" de insulină care pot fi mai convenabile pentru unii pacienți. Insulina administrată prin inhalare nu mai este disponibilă, dar rămâne în curs de investigare.

Regimurile de insulină Reprezentări ale diferitelor regimuri de insulină care pot fi utilizate în DZ tip 1 sunt ilustrate în **Fig. 19-12**. Deși profilurile insulinei sunt descrise ca fiind „netede", cu curbe simetrice, există o variație considerabilă de la pacient la pacient în ceea ce privește vârful și durata. În cadrul tuturor regimurilor, insulinele cu durată lungă de acțiune (NPH, glargine sau detemir) suplinesc insulina bazală, pe când insulina normală, aspart, glulizină sau lispro acoperă insulina prandială. Analogii de insulină cu durată scurtă de acțiune trebuie injectați chiar înainte (< 20 de minute) sau chiar după masă; insulina normală se administrează cu 30-45 de minute înainte de masă.

Un defect al regimurilor curente de insulină este acela că insulina injectată pătrunde imediat în circulația sistemică, pe când insulina endogenă este secretată în sistemul venos portal. Astfel, administrarea de insulină exogenă expune ficatul la niveluri de insulină subfiziologice. Niciun regim de insulină nu reproduce modelul precis al secreției de insulină din insulele pancreatice. Oricum, regimurile cele mai apropiate de fiziologic impun injecții de insulină mai frecvente, un mai mare sprijin pe insulina cu durată scurtă de acțiune și determinări ale glucozei plasmatice capilare mai frecvente. În

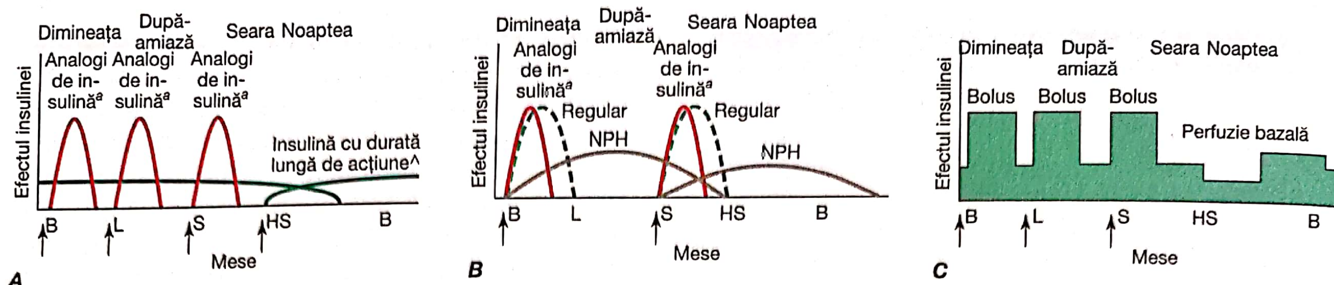


FIGURA 19-12

Regimurile reprezentative de insulină în tratamentul diabetului. Pentru fiecare reprezentare, axa y arată gradul efectelor insulinei și axa x arată momentul zilei. B, mic dejun; CSII, infuzie subcutanată continuă de insulină; HS, ora de somn; L, prânz; S, cină. [a]Insulina lispro, glulizină și aspart poate fi folosită. Momentul injecției de insulină este reprezentat printr-o săgeată verticală. Tipul de insulină este notat deasupra fiecărei curbe de insulină.

A. Un regim insulinic cu mai multe componente care constă în insulină[A] cu durată lungă de acțiune, de tip glargină sau detemir, poate fi necesar în fiecare zi, pentru a oferi o acoperire a insulinei bazale și trei doze de insulină glulizină, lispro sau aspart pentru a oferi acoperire glicemică pentru fiecare prânz. **B.** Injectarea a două doze de insulină cu durată lungă de acțiune (NPH) și insulină cu durată scurtă de acțiune [insulină glulizină, lispro, aspart (linia roșie groasă) sau insulină normală (linia verde punctată)]. Este folosită o singură formulă de insulină cu durată scurtă de acțiune. **C.** Administrarea de insulină printr-un aparat cu perfuzie de insulină este reprezentată prin insulina bazală și o injecție în bolus la fiecare masă. Rata insulinei bazale este scăzută în decursul serii și ușor crescută înainte de momentul trezirii pacientului dimineața. Insulina glulizină, lispro și aspart sunt folosite pentru pompa de insulină. *(Adaptat după H. Lebovitz [ed]: Therapy for Diabetus Mellitus. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.)*

general, indivizii cu DZ tip 1 necesită 0,5-1 U/kg pe zi de insulină împărțită în mai multe doze, din care aproximativ 50% din insulina dată ca insulină bazală.

Regimurile de insulină cu mai multe componente se referă la combinarea insulinei bazale și a bolusului de insulină (insulină cu durată scurtă de acțiune preprandială). Temporizarea și dozarea insulinei preprandiale, cu durată scurtă de acțiune, este modificată pentru a se adapta rezultatelor SMBG, anticipării aportului alimentar și activității fizice. Astfel de regimuri oferă pacientului cu diabet tip 1 mai multă flexibilitate în ceea ce privește stilul de viață și cea mai bună șansă pentru a obține o glicemie aproape de normal. Un asemenea regim, arătat în Fig. 19-12B, constă în insulină bazală precum glargine sau detemir și insulină preprandială precum lispro, glulizină sau aspart. Dozele de insulină aspart, glulizină sau lispro sunt bazate pe algoritmuri individualizate care integrează glucoza preprandială și aportul anticipat de carbohidrați. Pentru a determina componenta alimentară a dozei de insulină preprandiale, pacientul utilizează un raport insulină-carbohidrați (un raport frecvent pentru DZ tip 1 este 1-1,5 unități/10 g de carbohidrați, dar acesta trebuie determinat pentru fiecare individ). La aceste doze de insulină se adaugă insulina suplimentară sau de corecție bazată pe glucoza sangvină preprandială [o formulă utilizează o unitate de insulină pentru fiecare 2,7 mmol/L (50 mg/dL) peste ținta de glucoză preprandială; o altă formulă folosește (greutatea corporală în kg) x (glucoza sangvină – glucoza dorită în mg/dL)/1 700].

O alternativă de regim insulinic cu multiple componente constă în insulină NPH la ora de somn, o doză mică de insulină NPH la micul dejun (20-30% din doza de la ora de somn) și insulină preprandială cu durată scurtă de acțiune. Și alte variante de tratament sunt utilizate, dar au dezavantajul că NPH are un vârf considerabil, făcând astfel hipoglicemia mai frecventă. SMBG frecvent (mai mult de trei ori pe zi) este absolut esențial pentru aceste regimuri de insulină.

Un regim utilizat frecvent constă în două injecții pe zi de NPH amestecat cu o insulină cu durată scurtă de acțiune înainte de mesele de dimineață și de seară (Fig. 19-12B). Asemenea regimuri recomandă de obicei dimineața două treimi din doza zilnică totală de insulină (aproape două treimi fiind insulină cu durată lungă de acțiune și o treime fiind cu durată scurtă de acțiune) și o treime înainte de cină (aproximativ jumătate fiind insulină cu durată lungă de acțiune și jumătate fiind cu durată scurtă de acțiune). Dezavantajul unor asemenea regimuri este acela că obligă pacientul la un orar rigid în ceea ce privește activitatea zilnică și conținutul și temporizarea meselor. Deși este simplu și eficient în evitarea hiperglicemiei severe, nu aduce un control al glicemiei apropiat de normal la indivizii cu DZ tip 1. Mai departe, dacă modelul meselor pacientului sau conținutul acestora variază sau activitatea lui fizică este crescută, atunci poate să rezulte hiperglicemie sau hipoglicemie. Mutarea insulinei cu durată lungă de acțiune dinainte de cină la ora culcării poate duce la evitarea hipoglicemiei nocturne și poate

oferi mai multă insulină, odată ce nivelele de glucoză cresc dimineaţa devreme (aşa-numitul „fenomen din zori de zi"). Doza de insulină în asemenea regimuri ar trebui ajustată conform rezultatelor SMBG pe baza următoarelor presupuneri generale: (1) glicemia à jeun este determinată în primul rând de insulina cu durată lungă de acţiune din seara anterioară; (2) glucoza dinaintea prânzului este rezultatul insulinei cu durată scurtă de acţiune de dimineaţă; (3) glucoza dinaintea cinei este rezultatul insulinei cu durată lungă de acţiune de dimineaţă; şi (4) glucoza de la ora de somn este rezultatul insulinei cu durată scurtă de acţiune dinaintea cinei. Acesta nu este un regim optim pentru pacientul cu DZ tip 1, dar uneori este folosit pentru pacienţii cu diabet tip 2.

Administrarea s.c. continuă de insulină (CSII) este un regim de insulină foarte eficient pentru pacientul cu diabet tip 1 (Fig. 19-12C). Pe lângă infuzia de insulină bazală, o insulină preprandială („bolus") este eliberată de aparatul de perfuzie a insulinei conform instrucţiunilor primite de la pacient, care foloseşte un algoritm individualizat, încorporând glucoza plasmatică preprandială şi anticipând aportul de carbohidraţi (vezi mai sus în această secţiune). Aceste aparate sofisticate de perfuzie a insulinei pot elibera precis cantităţi mici de insulină (micolitri pe oră) şi au câteva avantaje: (1) multiple rate de perfuzie bazală pot fi programate pentru a asigura necesarul bazal din timpul nopţii versus cel din timpul zilei, (2) ratele de perfuzie bazală pot fi modificate în timpul perioadelor de exerciţii fizice, (3) diferite valuri de perfuzie a insulinei cu bolusuri asociate cu masa permit o potrivire mai bună a insulinei în funcţie de compoziţia mesei, şi (4) algoritmurile programate iau în considerare valorile glucozei plasmatice şi administrarea anterioară de insulină atunci când calculează doza de insulină. Folosirea acestor aparate necesită o instruire de la un profesionist în sănătate cu o experienţă considerabilă în aparatele de perfuzie a insulinei şi, de asemenea, sunt necesare interacţiuni frecvente între pacient şi echipa de management a diabetului. Aparatele de perfuzie a insulinei prezintă provocări unice, precum infecţii la locul de perfuzie, hiperglicemie de cauză neexplicată, deoarece locul de perfuzie se obstruează, sau cetoacidoză diabetică, dacă pompa se deconectează. Având în vedere că majoritatea medicilor folosesc insulină lispro, glulizină sau aspart în CSII, timpul de înjumătăţire extrem de scurt al acestor tipuri de insulină duce rapid la deficit de insulină dacă sistemul de livrare este întrerupt. Esenţial pentru folosirea în siguranţă a aparatelor de perfuzie este educarea completă a pacientului în ceea ce priveşte funcţionarea pompei şi SMBG frecvent. Eforturile de a crea un sistem cu circuit închis, în care informaţiile de la determinările continue ale glicemiei să regleze rata infuziei insulinei, continuă.

Alţi agenţi care îmbunătăţesc controlul glicemiei Rolul amilinei, un peptid de 37 de aminoacizi cosecretat cu insulina din celulele beta pancreatice, în homeostazia glucozei rămâne necunoscut. Oricum, bazându-ne pe raţionamentul conform căruia pacienţii cu deficit de insulină au şi deficit de amilină, a fost creat un analog al amilinei (pramlintid), care reduce excursiile glicemice postprandiale la pacienţii cu diabet tip 1 şi 2 ce primesc insulină. Pramlintidul injectat chiar înainte de o masă încetineşte evacuarea gastrică şi suprimă glucagonul, dar nu modifică nivelurile de insulină. Pramlintidul este aprobat pentru pacienţii cu DZ tip 1 şi 2 trataţi cu insulină. Adăugarea pramlintidului produce o scădere modestă a A1C şi pare să încetinească excursiile glucozei legate de un prânz. În diabetul tip 1, pramlintidul se administrează la început ca o injecţie de 15 μg s.c. înainte de fiecare masă şi este titrată până la un maxim de 30-60 μg, în funcţie de cum este tolerată. În diabetul de tip 2, pramlintidul se începe ca o injecţie de 60 μg s.c. înainte de fiecare masă şi poate fi titrată până la un maxim de 120 μg. Efectele adverse majore sunt greaţa şi vărsăturile, astfel că mărirea dozelor trebuie să fie făcută lent, pentru a limita aceste efecte adverse. Deoarece pramlintidul încetineşte evacuarea gastrică, poate influenţa absorbţia altor medicamente şi nu ar trebui folosită în combinaţie cu alte medicamente care încetinesc motilitatea GI. Insulina cu durată scurtă de acţiune administrată înaintea prânzului ar trebui redusă iniţial pentru a evita hipoglicemia şi apoi titrată odată ce efectele adverse ale pramlintidului devin evidente. Inhibitorii de α-glicozidază sunt un alt tip de agenţi care sunt folosiţi uneori la pacienţii cu DZ tip 1.

DIABETUL ZAHARAT TIP 2

Aspecte generale Obiectivele terapiei pentu DZ tip 2 sunt similare celor de la tipul 1. În vreme ce controlul glicemic tinde să domine managementul DZ tip 1, îngrijirea indivizilor cu DZ tip 2 trebuie de asemenea să includă grija pentru tratamentul condiţiilor asociate cu DZ tip 2 (obezitate, hipertensiune arterială, dislipidemie,

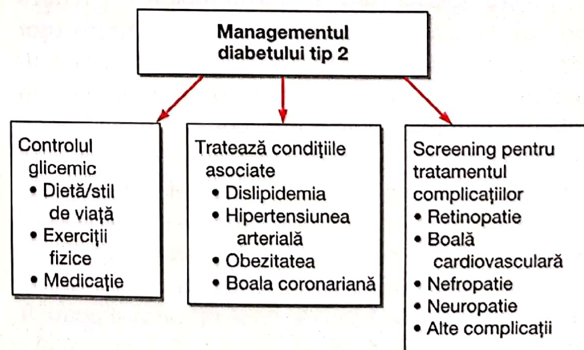


FIGURA 19-13
Elemente esenţiale ale îngrijirii complete în diabetul zaharat tip 2.

boală cardiovasculară) şi descoperirea/managementul complicaţiilor legate de DZ (**Fig. 19-13**). Complicaţiile specifice DZ pot fi prezente până la 20-50% dintre indivizii cu DZ tip 2 nou diagnosticat. Reducerea riscului cardiovascular este de o importanţă extremă, având în vedere că aceasta este cauza principală de deces la aceşti indivizi. Eforturile de a atinge obiectivele legate de tensiunea arterială şi lipide (Tabelul 19-8) ar trebui să înceapă odată cu intervenţia de scădere a glucozei.

Managementul diabetului tip 2 ar trebui să înceapă cu MNT (discutat mai devreme în acest capitol). Trebuie instituit un regim de exerciţii pentru a creşte sensibilitatea la insulină şi pentru a promova scăderea ponderală. Abordarea farmacologică a managementului DZ tip 2 include agenţi orali de scădere a glucozei, insulină şi alţi agenţi care îmbunătăţesc controlul glicemic; majoritatea medicilor şi a pacienţilor preferă agenţii orali de scădere a glucozei ca alegere iniţială (discutat în secţiunea următoare) după trecerea în revistă a mai multor medicamente. Orice terapie care îmbunătăţeşte controlul glicemic reduce „toxicitatea glucozei" asupra celulelor insulare şi îmbunătăţeşte secreţia endogenă de insulină. Oricum, DZ tip 2 este o afecţiune progresivă şi în ultimele stadii necesită multiplii agenţi terapeutici şi frecvent insulină.

Agenţi de scădere a glicemiei Progresele în terapia DZ de tip 2 au generat agenţi orali de scădere a glicemiei care ţintesc diferite procese fiziopatologice din tipul 2 de DZ. Pe baza mecanismului de acţiune, agenţii de scădere a glicemiei sunt subîmpărţiţi în agenţi care cresc secreţia de insulină, reduc producţia de glucoză, cresc sensibilitatea la insulină şi intensifică acţiunea GLP-1 (Tabelul 19-11). Agenţii de scădere a glicemiei, alţii decât insulina (cu excepţia analogilor de amilină şi inhibitorilor de α-glucozidază) sunt ineficienţi în cadrul DZ tip 1 şi nu trebuie folosiţi pentru tratamentul glicemiei la indivizii foarte grav bolnavi, cu DZ tip 2. Insulina este uneori agentul folosit iniţial în scăderea glicemiei în diabetul de tip 2.

Biguanide Metforminul, un medicament reprezentativ pentru această clasă de agenţi terapeutici, reduce producţia hepatică de glucoză şi îmbunătăţeşte uşor utilizarea periferică a glucozei (Tabelul 19-11). El activează protein kinaze dependente de AMP şi intră în celule prin intermediul unor transportori cationici organici (polimorfismul acestora poate influenţa răspunsul la metformin). Metforminul reduce nivelul de glucoză plasmatică în timpul postului alimentar şi pe cel de insulină, îmbunătăţeşte profilul lipidic şi promovează o scădere ponderală modestă. Doza iniţială cu care se începe este de 500 mg o dată sau de două ori pe zi şi poate fi crescută la 1 000 mg de două ori pe zi. O formă cu eliberare prelungită este disponibilă şi poate avea mai puţine efecte gastrointestinale (diaree, anorexie, greaţă, gust metalic). Din cauza debutului său de acţiune relativ încet şi simptomelor gastrointestinale la doze mai mari, dozele trebuie crescute treptat la fiecare 2-3 săptămâni, în funcţie de valorile SMBG. Metforminul este eficient în monoterapie şi poate fi folosit şi în combinaţie cu alţi agenţi orali sau cu insulină. Efectul advers major al metforminului, acidoza lactică, este foarte rară şi poate fi prevenită prin selectarea atentă a pacienţilor. Nivelul de vitamina B_{12} este cu aproximativ 30% mai mic în timpul tratamentului cu metformin. Metforminul nu trebuie folosit la pacienţii cu insuficienţă renală (RFG < 60 mL/min), orice formă de acidoză, insuficienţă cardiacă congestivă, boală hepatică sau hipoxemie severă. Metforminul trebuie administrat discontinuu la pacienţii foarte bolnavi, la cei care nu pot lua niciun medicament pe cale orală şi la cei care primesc substanţă de contrast pentru radiologie. Până când se poate reîncepe administrarea metforminului, ar trebui administrată insulina.

Secretagogii de insulină – agenţii care acţionează asupra canalelor de K^+ ATP-sensibile Secretagogii de insulină stimulează secreţia de insulină prin interacţiunea cu canalele de potasiu ATP-sensibile la nivelul celulelor beta (Fig. 19-4). Aceste medicamente sunt mai eficiente la indivizii cu DZ tip 2 cu debut relativ recent (< 5 ani), care dispun de o producţie de insulină relativ endogenă. Prima generaţie de sulfonilureice (clorpropamida, tolazamida, tolbutamida; nu sunt prezente în **Tabelul 19-12**) au un timp de înjumătăţire mai lung, o incidenţă mai mare a hipoglicemiei şi mai multe interacţiuni medicamentoase, astfel că acum sunt rar folosite. A doua generaţie de sulfonilureice au un debut de acţiune mai rapid şi o mai bună acoperire asupra creşterii glucozei postprandiale, dar durata de viaţă mai scurtă a unor agenţi poate necesita mai mult de o administrare pe zi (Tabelul 19-12). Sulfonilureicele reduc atât glucoza postprandială, cât şi pe cea din postul alimentar, şi trebuie introduse începând cu doze mici şi apoi crescute la interval de 1-2 săptămâni, în funcţie de SMBG. În general, sulfonilureicele cresc insulina acut şi astfel trebuie luate cu scurt timp înainte de masă; totuşi, în terapia cronică, eliberarea de insulină este mai susţinută. Glimepirida şi glipizida pot fi administrate într-o singură doză pe zi şi sunt preferate înaintea gliburidei. Repaglinida şi nateglinida nu sunt sulfoniluree, dar interacţionează şi ele cu canalele de potasiu ATP-sensibile. Din cauza timpului lor scurt de înjumătăţire, aceşti agenţi sunt administraţi la fiecare masă sau imediat după, pentru a reduce excursiile glucozei legate de masă.

Aceşti secretagogi de insulină sunt în general bine toleraţi; în special cei cu durată lungă de acţiune au potenţial în a determina hipoglicemia intensă şi prelungită, în special la indivizii în vârstă. Hipoglicemia este legată de obicei de prânzurile întârziate, de activitatea fizică crescută, consumul de alcool sau insuficienţa renală. Indivizii care iau o doză mai mare de anumiţi agenţi,

TABELUL 19-11

AGENȚI UTILIZAȚI ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 ȘI TIP 2

	MECANISM DE ACȚIUNE	EXEMPLE	REDUCEREA A1C (%)[a]	AVANTAJE SPECIFICE AGENTULUI	DEZAVANTAJE SPECIFICE AGENTULUI	CONTRAINDICAȚII
Orale						
Biguanide[b]	↓ producția hepatică de glucoză	Metformin	1-2	Neutru în ce privește greutatea, nu determină hipoglicemie, nu este scump	Diaree, greață, acidoză lactică	creatinina serică > 1,5 mg/dL (bărbați); >1,4mg/dL (femei), insuficiență cardiacă congestivă, examene radiologice cu substanță de contrast, pacienți grav bolnavi, acidoză
Inhibitori de α-glucozidază[b]	↓ absorbția de glucoză la nivel GI	Acarboză, miglitol	0,5-0,8	Reduce glicemia postprandială	Flatulență GI, teste funcționale hepatice	Boală renală/hepatică
Inhibitorii[b] de dipeptidil peptidază i.v.	Prelungesc acțiunea endogenă a GLP-1	Saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină	0,5-0,8	Nu produc hipoglicemie		Se reduce doza în caz de boală renală
Secretagogi de insulină: sulfonilureice[b]	↑ cresc secreția de insulină	Vezi textul și Tabelul 19-12	1-2	Nu este scump	Hipoglicemie, creștere în greutate	Boală renală/hepatică
Secretagogi de insulină: non-sulfonilureice[b]	↑ cresc secreția de insulină	Vezi textul și Tabelul 19-12	1-2	Debut rapid al acțiunii, scad glucoza postprandială	Hipoglicemie	Boală renală/hepatică
Tiazolidindione[b]	↓ rezistența la insulină, ↑ utilizarea glucozei	Rosiglitazonă, pioglitazonă	0,5-1,4	Scade necesarul de insulină	Edeme periferice, CHF, creștere ponderală, fracturi, edem macular; rosiglitazona poate crește riscul cardiovascular	Insuficiență cardiacă congestivă, boală hepatică; vezi textul despre rosiglitazonă
Sechestranți de acizi biliari	Leagă acizii biliari; mecanismul de scădere a glucozei este necunoscut	Colesevelam	0,5		Constipație, dispepsie, durere abdominală, greață, ↑ trigliceridelor, interferează cu absorbția altor medicamente, obstrucție intestinală	Trigliceride plasmatice crescute
Parenterale						
Insulină[b,c]	↑ utilizarea glucozei, ↓ producția hepatică de glucoză și au alte acțiuni anabolice	Vezi textul și tabelul 19-10	Fără limite	Profil de siguranță cunoscut	Injectabilă, creștere ponderală, hipoglicemie	
Agoniști[b] ai receptorului GLP-1	↑ insulina, ↓ glucagonul, încetinesc evacuarea gastrică, senzație de sațietate	Exenatida, liraglutida	0,5-1,0	Scădere ponderală, nu cauzează hipoglicemie	Injectabil, greață, ↑riscul de hipoglicemie când sunt administrați cu secretagogi, pancreatită, insuficiență renală	Boală renală, agenți care scad de asemenea motilitatea GI; vezi textul
Agoniști[b,c] de amilină	Încetinesc evacuarea gastrică, ↓ glucagonul	Pramlintid	0,25-0,5	Reduc glicemia postprandială; scădere ponderală	Injectabil, greață, ↑ riscul de hipoglicemie când sunt administrați odată cu insulina	Agenți care scad de asemenea motilitatea GI
Terapie medicală nutrițională și activitate fizică[b,c]	↓ rezistența la insulină, ↑ secreția de insulină	Dietă săracă în grăsimi și calorii, exerciții	1-3	Alte beneficii asupra sănătății	Complianță dificilă, succesul pe termen lung este scăzut	

[a] Reducerea A1C (absolută) depinde în mare parte de valoarea A1C cu care se începe.
[b] Folosit pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2.
[c] Folosit în combinație cu insulina pentru tratamentul diabetului zaharat tip 1.

TABELUL 19-12

PROPRIETĂȚI ALE SECRETAGOGILOR DE INSULINĂ

CLASĂ/NUME GENERIC	DOZA ZILNICĂ, mg	DURATA DE ACȚIUNE, ore
Sulfonilureice		
Glimepiridă	1-8	24
Glipizidă	5-40	12-18
Glipizidă (cu eliberare prelungită)	5-20	24
Gliburidă	1,25-20	12-24
Gliburidă (micronizată)	0,75-12	12-24
Non-sulfonilureice (Meglitinide)		
Repaglinidă	0,5-16	2-6
Nateglinidă	180-360	2-4
Agoniști ai GLP-1		
Exenatidă	0,01-0,02	4-6
Liraglutidă	0,6-1,8	12-24
Inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4		
Saxagliptină	2,5-5	12-16
Sitagliptină	100	cel puțin 24
Vidagliptină	50-100	12-24

***Abrevieri*:** GLP-1, peptid glucagon-like tip 1.

dezvoltă o hipoglicemie prelungită și serioasă și trebuie atent monitorizați în spital (Cap. 20). Majoritatea sulfonilureicelor sunt metabolizate la nivel hepatic în compuși (dintre care unii sunt activi) care sunt eliminați pe cale renală. Astfel, utilizarea lor la indivizi cu disfuncție hepatică sau renală importantă nu este recomandabilă. Creșterea în greutate, un efect advers frecvent al terapiei cu sulfonilureice, rezultă în urma nivelului crescut de insulină și a îmbunătățirii controlului glicemic. Unele sulfonilureice au importante interacțiuni medicamentoase cu alcoolul sau unele medicamente precum warfarina, aspirina, ketoconazolul, inhibitorii de α-glucozidază și fluconazolul. O izoformă înrudită de canale de potasiu ATP-sensibile sunt prezente la nivelul miocardului și al creierului. Toți acești agenți, cu excepția gliburidinei, au o afinitate scăzută pentru această izoformă. În ciuda îngrijorării că acest agent poate afecta răspunsul miocardului la ischemie și a studiilor observaționale ce sugerează că sulfonilureicele cresc riscul cardiovascular, studiile nu au arătat o creștere a mortalității legate de gliburidină.

Secretagogi de insulină – agenți care intensifică semnalizarea prin receptorul GLP-1

„Incretinele" amplifică secreția de insulină stimulată de glucoză (Fig. 19-4). Agenții care fie acționează ca agoniști ai GLP-1, fie intensifică activitatea endogenă a GLP-1 sunt aprobați pentru tratamentul diabetului tip 2 (Tabelul 19-12). Agenții din această clasă nu determină hipoglicemie, datorită naturii dependente de glucoză a stimulării secreției de insulină de către incretină (doar dacă nu cumva se folosește concomitent un agent care poate duce la hipoglicemie – sulfonilureice etc.). Exenatida, o versiune sintetică a peptidului identificat inițial în saliva monstrului Gila (exendină-4) este un analog al GLP-1.

Spre deosebire de GLP-1 nativ, care are un timp de înjumătățire de < 5 minute, diferențele secvenței de aminoacizi ai exenatidei determină rezistența acesteia la enzima care degradează GLP-1 (dipeptidil peptidaza IV sau DPP-IV). Astfel, exenatida are o acțiune mai prelungită decât cea a GLP-1-like și se leagă de receptorii GLP-1 ce se regăsesc la nivelul insulelor, al tractului gastrointestinal și al creierului. Liraglutida, un alt agonist al receptorilor GLP-1, este aproape identic cu GLP-1 nativ, cu excepția unui aminoacid substituit și adiția unei grupări acil de acid gras (cuplată cu un spacer acid γ-glutamic) ce promovează legarea de albumină și proteinele plasmatice și îi prelungesc timpul de înjumătățire. Agoniștii receptorilor GLP-1 cresc secreția de insulină stimulată de glucoză, suprimă glucagonul și încetinesc evacuarea gastrică. Acești agenți nu promovează creșterea în greutate; de fapt, majoritatea pacienților suferă o ușoară scădere în greutate și o supresie a apetitului. Tratamentul cu acești agenți trebuie început printr-o doză mică, pentru a minimaliza efectele adverse (greața fiind cea care limitează administrarea lui). Exenatida este aprobată pentru administrarea în monoterapie și pentru folosirea în combinație cu metforminul, sulfonilureicele și tiazolidindionele. Unii pacienți care iau secretagogi de insulină pot necesita reducerea dozei acestor agenți pentru a preveni hipoglicemia. Agoniștii receptorilor GLP-1 nu ar trebui folosiți la pacienții care iau insulină. Efectele adverse majore sunt reprezentate de greață, vărsături și diaree; pancreatita și reducerea funcției renale au fost raportate din datele de control ale exenatidei. Liraglutida are o avertizare din partea FDA din cauza riscului crescut de tumori tiroidiene ale celulelor C la rozătoare și este contraindicată la indivizii cu carcinom medular tiroidian și neoplazie endocrină multiplă. Deoarece agoniștii receptorilor GLP-1 încetinesc evacuarea gastrică, aceștia pot influența absorbția altor medicamente. Fie că agoniștii receptorilor GLP-1 cresc supraviețuirea celulelor beta, fie că promovează proliferarea acestora sau modifică istoria naturală a DZ de tip 2, nu este încă cunoscut. Alți agoniști ai receptorilor GLP-1 și alte formule sunt în curs de dezvoltare.

Inhibitorii DPP-IV împiedică degradarea GLP-1 nativ, stimulând astfel efectul incretinei. DPP-IV, care este exprimată larg la suprafața celulelor endoteliale și în cazul unor limfocite, degradează o gamă largă de peptidaze (nespecifice GLP-1). Inhibitorii DPP-IV promovează secreția de insulină în absența hipoglicemiei sau a creșterii ponderale și par a avea un efect preferențial asupra glucozei sangvine postprandiale. Inhibitorii DPP-IV sunt folosiți fie în monoterapie, fie în combinație cu alți agenți orali la adulții cu DZ de tip 2. La pacienții cu

insuficiență renală ar trebui administrate doze reduse. Acești agenți au relativ puține efecte adverse.

Inhibitori de α-glucozidază Inhibitorii de α-glucozidază (acarboza și miglitolul) reduc glicemia postprandială prin întârzierea absorbției glucozei; nu afectează utilizarea glucozei sau secreția de insulină (Tabelul 19-11). Hiperglicemia postprandială, secundară înlăturării scăzute a glucozei în periferie și la nivel hepatic, contribuie semnificativ la statusul hiperglicemic în DZ de tip 2. Aceste medicamente, luate imediat înainte de masă, reduc absorbția glucozei prin inhibarea enzimelor care clivează oligozaharidele în zaharuri simple la nivelul lumenului intestinal. Terapia ar trebui inițiată la o doză mică (25 mg de acarboză sau miglitol) odată cu masa de seară și poate fi crescută la o doză maximă de-a lungul săptămânilor sau lunilor (50-100 mg de acarboză sau 50 mg de miglitol la fiecare masă). Efectele adverse majore (diareea, flatulența, distensia abdominală) sunt cauzate de creșterea cantității de oligozaharide la nivelul intestinului gros și pot fi reduse oarecum prin creșterea dozei prin titrare. Inhibitorii de α-glucozidază pot crește nivelul de sulfonilureice și incidența hipoglicemiei. Tratamentul simultan cu rășini de acizi biliari și antiacide ar trebui evitat. Acești agenți nu ar trebui folosiți la indivizi cu boală inflamatorie intestinală, gastropareză sau creatinină serică > 177 μmol/L (2 mg/dL). Această clasă de medicamente nu este la fel de potentă ca alți agenți orali în scăderea A1C, dar este unică, deoarece reduce glucoza postprandială chiar și la indivizii cu DZ tip 1. Dacă apare hipoglicemie cauzată de alte medicamente folosite în tratamentul diabetului zaharat, pacientul trebuie să consume glucoză, având în vedere că degradarea și absorbția complexelor de carbohidrați va fi întârziată.

Tiazolidindione Tiazolidindionele reduc rezistența la insulină prin legarea de receptorul nuclear (care formează un heterodimer cu receptorul retinoid X) PPAR-γ (receptorul γ activat de peroxizomul proliferator). Receptorul PPAR-γ se găsește cel mai frecvent la nivelul adipocitelor, dar este exprimat în cantități mici în multe alte țesuturi. Agoniștii acestui receptor reglează un număr mare de gene, promovează diferențierea adipocitelor, reduc acumularea grăsimii hepatice și promovează depozitarea acizilor grași (Tabelul 19-11). Tiazolidindionele promovează redistribuția țesutului adipos din localizările centrale către cele periferice. Nivelurile circulante de insulină scad odată cu utilizarea tiazolidindionelor, fapt ce indică o reducere a rezistenței la insulină. Deși nu există comparații directe, cele două tiazolidindione disponibile momentan par a avea o eficiență similară; intervalul terapeutic pentru pioglitazonă este de 15-45 mg/zi în doză unică zilnică, iar pentru rosiglitazonă doza zilnică totală este de 2-8 mg, administrată fie o dată pe zi sau de două ori în doze divizate. Prototipul acestei clase de medicamente, troglitazona, a fost retras de pe piață în SUA după ce s-a raportat hepatotoxicitate și asocierea cu o reacție hepatică idiosincrazică ce uneori a dus la insuficiență hepatică. Deși rosiglitazona și pioglitazona nu par a induce anomaliile hepatice observate la troglitazonă, FDA recomandă teste de investigare a funcției hepatice anterior inițierii terapiei cu o tiazolidindionă, iar apoi teste la intervale regulate (la fiecare două luni pentru primul an și apoi periodic).

Rosiglitazona crește ușor LDL, HDL și trigliceridele. Pioglitazona crește HDL într-un grad mai mare, iar LDL într-un grad mai mic, dar scade trigliceridele. Importanța clinică a acestor modificări lipidice determinate de acești agenți nu este cunoscută și este greu de stabilit, având în vedere că majoritatea pacienților cu diabet zaharat tip 2 sunt tratați cu statine.

Tiazolidindionele sunt asociate cu o creștere ponderală (2-3 kg), o scădere redusă a hematocritului și o ușoară creștere a volumului plasmatic. Edemele periferice și insuficiența cardiacă congestivă sunt mai frecvente la indivizii tratați cu aceste medicamente. Acești agenți sunt contraindicați la pacienții cu boală hepatică sau insuficiență cardiacă congestivă (clasa III sau IV). FDA a emis o alertă legată de cazuri rare de pacienți tratați cu acești agenți care pot experimenta o agravare a edemului macular diabetic. S-a observat un risc crescut de fracturi la femeile tratate cu aceste medicamente. S-a arătat că tiazolidindionele induc ovulația la femeile aflate la premenopauză ce suferă de SOPC. Femeile trebuie avertizate asupra riscului de a rămâne însărcinate, având în vedere că siguranța administrării tiazolidindionelor în sarcină nu a fost stabilită.

Îngrijorările recente legate de un risc cardiovascular crescut asociat cu utilizarea rosiglitazonei au dus la restricții considerabile în ceea ce privește folosirea medicamentului. FDA a emis o avertizare tip „cutie neagră" pentru rosiglitazonă în anul 2007. După noile ghiduri ale FDA (septembrie 2010), prescripția rosiglitazonei în Statele Unite trebuie făcută după „evaluarea riscului și atenuarea strategiei" și doar pentru pacienții cu diabet ce nu poate fi controlat de alte medicamente. Agenția Europeană a Medicamentelor (2010) a recomandat scoaterea rosiglitazonei și a formulelor ce o conțin de pe piața europeană. Ca urmare a acestor reguli, rosiglitazona va fi disponibilă în Statele Unite, dar în anumite condiții, și nu va fi disponibilă în Europa.

Alte terapii pentru diabetul tip 2. Sechestranții de acizi biliari. Metabolismul acizilor biliari este anormal în diabetul zaharat tip 2. Colesevelam, un sechestrant de acizi biliari, a fost aprobat pentru tratamentul diabetului de tip 2 (deja este aprobat și pentru tratamentul hipercolesterolemiei). Dovezile în curs de publicare indică faptul că acizii biliari, prin semnalizarea prin intermediul receptorilor nucleari, pot avea un rol în metabolism. Având în vedere că sechestranții de acizi biliari sunt foarte puțin absorbiți în circulația sistemică, mecanismul prin care aceștia scad glucoza sang-

vină rămâne necunoscut. Se recomandă 3-7 tablete de colesevelam (disponibil sub formă de pulbere pentru soluție orală și tablete de 625 mg) înainte de masă. Cele mai frecvente efecte adverse sunt de tip gastrointestinal (constipație, durere abdominală și greață). Sechestranții de acizi biliari pot crește trigliceridele plasmatice și trebuie folosiți cu grijă la pacienții cu tendință la hipertrigliceridemie. Rolul acestei clase de medicamente în tratamentul diabetului tip 2 încă nu este definit.

Bromocriptina. Bromocriptina (Cycloset), o formulă de agonist al receptorilor dopaminergici, a fost aprobată de FDA pentru tratamentul diabetului tip 2 (aprobată în 2009). Oricum, această formulă nu este disponibilă în Statele Unite, iar rolul său în tratamentul diabetului de tip 2 rămâne necunoscut.

Terapia cu insulină în DZ tip 2 Insulina ar trebui să fie considerată terapia inițială pentru DZ tip 2, mai ales la indivizii slabi sau cei cu scădere ponderală severă, la cei cu boală hepatică sau renală subiacentă la care se exclud agenții orali de scădere a glucozei sau la indivizii spitalizați sau cu boli acute. Terapia cu insulină este în cele din urmă necesară unui număr substanțial de indivizi care suferă de DZ tip 2, din cauza naturii progresive a bolii și a deficitului relativ de insulină ce se dezvoltă la pacienții cu diabet cronic. Atât rezistența medicului, cât și cea a pacientului întârzie adesea inițierea terapiei cu insulină, dar controlul glicemiei și starea de bine a pacientului sunt îmbunătățite de terapia cu insulină la pacienții care nu și-au atins ținta glicemică.

Deoarece secreția de insulină endogenă continuă și este capabilă să ofere o anumită acoperire aportului caloric la o masă, atunci insulina este de obicei inițiată printr-o singură doză de insulină cu durată lungă de acțiune (0,3-0,4 U/kg pe zi), administrată fie înainte de micul dejun și seara (NPH) sau doar la ora de somn (NPH, glargine, detemir). Având în vedere că hiperglicemia din timpul postului alimentar și producția hepatică de glucoză crescută sunt două caracteristici principale ale DZ tip 2, insulina de la ora de somn este mai eficientă în studiile clinice decât o doză unică de insulină dimineața. Insulina glargine administrată la ora culcării determină mai rar hipoglicemie nocturnă comparativ cu insulina NPH. Unii medici preferă o doză de insulină cu durată lungă de acțiune de început relativ mică, fixă (5-15 unități) pentru a reduce riscul de hipoglicemie în perioada inițială de tratament. Doza de insulină poate fi apoi modificată prin creșteri de 10%, în funcție de rezultatele SMBG. Atât insulina de dimineață, cât și cea de la ora de somn pot fi folosite în combinație cu agenții orali de scădere a glicemiei. Inițial, insulina bazală poate fi suficientă, dar din ce în ce mai des este nevoie de acoperire postprandială a insulinei prin multiple injecții de insulină, odată cu progresia diabetului (vezi regimurile de insulină utilizate pentru diabetul de tip 1). Alte formule de insulină care conțin o combinație de insulină cu durată lungă și durată scurtă de acțiune (Tabelul 19-10) sunt uneori folosite la pacienții cu DZ de tip 2 datorită confortului, dar acestea nu permit ajustarea independentă a dozelor de insulină cu durată scurtă și lungă de acțiune și de multe ori nu ating același grad de control precum regimurile bazale/bolus. La pacienții selectați cu DZ tip 2 (de obicei deficitul de insulină este definit prin nivelul peptidului-C) pot fi luate în considerare aparatele de infuzie a insulinei.

Alegerea agentului inițial de scădere a glicemiei Nivelul hiperglicemiei ar trebui să influențeze alegerea terapeutică inițială. Asumându-ne faptul că au fost obținute beneficiile maxime din MNT și o activitate fizică crescută, pacienții cu hiperglicemie ușoară spre moderată [FPG < 11,1-13,9 mmol/L (200-250 mg/dL)] răspund adesea bine la un singur agent de scădere a glicemiei. Pacienții cu hiperglicemie mai severă [FPG > 13,9 mmol/L (250 mg/dL)] pot răspunde parțial, dar este puțin probabil să obțină normoglicemia doar prin monoterapie. O terapie în trepte care începe cu un singur agent terapeutic și adaugă un al doilea agent pentru a obține ținta glicemică poate fi folosită (vezi „Terapia combinată" mai jos). Insulina poate fi folosită ca terapie inițială la indivizii cu hiperglicemie severă [FPG > 13,9-16,7 mmol/L (250-300 mg/dL)] sau la cei care prezintă simptome ale hiperglicemiei. Această abordare este bazată pe raționamentul conform căruia un control mai rapid al glicemiei va reduce „toxicitatea glucozei" asupra celulelor insulare, va îmbunătăți secreția endogenă de insulină și probabil va face ca agenții orali de scădere a glicemiei să fie mai eficienți. Dacă se întâmplă așa, insulina poate fi administrată discontinuu.

Secretagogii de insulină, biguanidele, inhibitorii de α-glucozidază, tiazolidindionele, agoniștii receptorului GLP-1, inhibitorii DPP-IV și insulina sunt aprobate pentru folosirea în monoterapie în cadrul DZ tip 2. Deși fiecare clasă de agenți de scădere a glucozei au avantaje și dezavantaje unice, totuși se pot aplica unele generalizări: (1) secretagogii de insulină, biguanidele, agoniștii receptorului GLP-1 și tiazolidindionele îmbunătățesc controlul glicemic într-o măsură similară (1-2% reducere a A1C) și sunt mai eficiente decât inhibitorii de α-glucozidază și cei ai DPP-IV; (2) presupunând un grad similar de control al glicemiei, nu s-a demonstrat niciun avantaj clinic la una dintre clasele de medicamente și orice terapie care îmbunătățește controlul glicemic este probabil benefică; (3) secretagogii de insulină și inhibitorii de α-glucozidază încep să scadă glucoza plasmatică imediat, pe când efectele de scădere ale glucozei de către biguanide și tiazolidindione sunt întârziate cu câteva săptămâni; (4) nu toți agenții sunt eficienți la toți indivizii cu DZ de tip 2 (insuficiență primară); (5) biguanidele, inhibitorii de α-glucozidază, agoniștii receptorului GLP-1, inhibitorii DPP-IV și tiazolidindionele nu determină în mod direct hipoglicemie; și (6) majoritatea pacienților vor avea probabil nevoie de tratament cu mai mult de

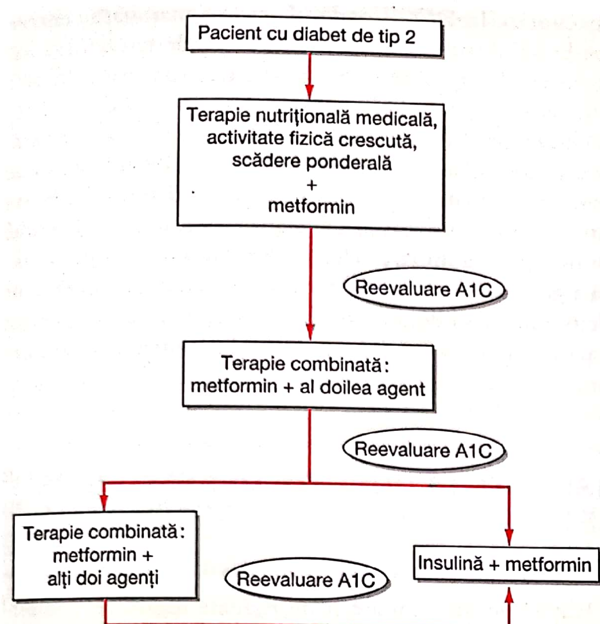


FIGURA 19-14
Managementul glicemiei în cadrul diabetului zaharat de tip 2. Vezi textul pentru discuțiile despre tratamentul hiperglicemiei severe sau al hiperglicemiei simptomatice. Agenții care pot fi combinați cu metforminul includ secretagogii de insulină, tiazolidindionele, inhibitorii de α-glucozidază, inhibitorii de DPP-IV și agoniștii receptorului GLP-1. A1C, hemoglobina A1C.

o clasă de agenți orali de scădere a glicemiei și insulină, reflectând natura progresivă a DZ de tip 2; (7) durata controlului glicemic este ușor mai mică pentru gliburidă, comparativ cu metforminul sau rosiglitazona.

Există o experiență clinică considerabilă pentru metformin și sulfonilureice, deoarece sunt disponibile de câteva decade. Se presupune că inhibitorii de α-glucozidază, agoniștii GLP-1, inhibitorii DPP-IV și tiazolidindionele, care sunt clase noi de medicamente orale ce scad glicemia, vor reduce complicațiile DZ prin îmbunătățirea controlului glicemic, deși date pe termen lung nu sunt disponibile. Tiazolidindionele sunt teoretic atractive, deoarece ele țintesc o modificare fundamentală întâlnită la DZ tip 2, și anume rezistența la insulină. Oricum, toți acești agenți sunt momentan mai costisitori decât metforminul și sulfonilureicele.

Un algoritm de tratament rezonabil pentru terapia inițială folosește metforminul ca terapie inițială datorită eficacității sale, profilului cunoscut în ceea ce privește efectele adverse și costului relativ scăzut (**Fig. 19-14**). Metforminul are avantajul că promovează o ușoară scădere în greutate, scade nivelul de insulină și îmbunătățește ușor profilul lipidic. În funcție de rezultatele SMBG și A1C, doza de metformin ar trebui crescută până când ținta glicemică este obținută sau doza maximă este atinsă.

Tratamentul cu insulină devine necesar odată cu intrarea DZ de tip 2 în faza de deficit relativ de insulină (așa cum se întâmplă în DZ de lungă durată) și este indicat de controlul glicemic inadecvat prin unul sau doi agenți orali de scădere a glicemiei. Insulina singură sau în combinație ar trebui folosită la pacienții care eșuează în atingerea obiectivului glicemic. De exemplu, o singură doză de insulină cu durată lungă de acțiune la ora de somn este eficientă în combinație cu metforminul. Odată ce producția endogenă de insulină este în continuă scădere, injecțiile multiple de insulină cu durată lungă și durată scurtă sunt necesare pentru a controla excursiile glicemiei postprandiale. Aceste regimuri de insulină sunt identice cu regimurile combinate de insulină cu durată lungă și durată scurtă de acțiune, discutate mai sus pentru DZ de tip 1. Odată ce hiperglicemia DZ de tip 2 tinde a fi mai „stabilă", aceste regimuri pot fi crescute cu câte 10% la fiecare 2-3 zile, folosind rezultatele FBG. Doza zilnică necesară de insulină poate ajunge să fie destul de mare (1-2 unități/kg pe zi) având în vedere că producția endogenă de insulină scade, iar rezistența la insulină persistă. Indivizii care necesită > 1 unitate/kg pe zi de insulină cu durată lungă de acțiune trebuie luați în considerare pentru terapie combinată cu metformin sau o tiazolidindionă. Adăugarea metforminului sau a tiazolidindionei poate reduce necesarul de insulină la unii indivizi cu DZ tip 2, în timp ce controlul glicemiei este menținut sau chiar îmbunătățit. Insulina plus o tiazolidindionă promovează creșterea ponderală și este asociată cu edeme periferice. Adăugarea unei tiazolidindione la regimul insulinic al unui pacient poate necesita reducerea dozei de insulină, pentru a evita hipoglicemia.

TERAPII ÎN CURS DE DEZVOLTARE Transplantul pancreasului în întregime (realizat concomitent cu un transplant renal) poate normaliza toleranța la glucoză și este o importantă opțiune terapeutică în cazul DZ tip 1 cu ESRD, deși necesită o experiență importantă și se asociază cu efectele adverse ale imunosupresiei. Transplantul de insule pancreatice a fost limitat de rezervele scăzute de insule pancreatice și de supraviețuirea grefei, rămânând astfel o arie de investigație clinică. Mulți indivizi cu DZ tip 1 de lungă durată încă produc cantități foarte mici de insulină sau au celule pozitive la insulină la nivelul pancreasului. Acest lucru sugerează faptul că celulele beta se pot regenera încet, dar sunt rapid distruse de procesul autoimun. Astfel, eforturile de a inhiba procesul autoimun și de a stimula regenerarea celulelor beta sunt două abordări testate odată cu diagnosticul bolii, dar și în anii care urmează diagnosticului DZ tip 1. Pompele cu buclă închisă ce introduc cantitatea necesară de insulină corespunzătoare modificării nivelului de glucoză au potențial de a fi realizate, acum

când tehnologia pentru monitorizarea continuă a glicemiei a fost dezvoltată. Noi terapii în curs de dezvoltare pentru diabetul tip 2 includ un inhibitor al cotransporterului sodiu-glucoză la nivel renal, activatori ai glucokinazei, un inhibitor al 11β-hidroxisteroid dehidrogenazei-1 și salsalatul.

Chirurgia bariatrică pentru indivizii cu obezitate marcată cu diabet tip 2 oferă perspective considerabile – uneori prin rezoluția diabetului sau reduceri majore ale dozelor necesare de agenți de scădere ai glicemiei (Cap. 17). Ghidurile clinice ale ADA afirmă că chirurgia bariatrică trebuie luată în considerare la indivizii cu DZ și un IMC > 35 kg/m^2.

COMPLICAȚII ALE TERAPIEI DIABETULUI ZAHARAT

Ca orice terapie, beneficiile eforturilor îndreptate spre a obține un control glicemic trebuie cântărite cu riscurile pe care le presupune acest tratament. Efectele adverse ale tratamentului intensiv includ o frecvență crescută de hipoglicemie severă, creștere ponderală, costuri crescute și cereri mai mari de la pacient. În DCCT, calitatea vieții a fost similară între grupurile care primeau terapie standard și terapie intensivă. Cea mai importantă complicație a terapiei DZ este hipoglicemia, iar tratamentul acesteia cu glucoză orală sau injecție cu glucagon este discutată în cadrul Cap. 20. Hipoglicemia severă, recurentă, atrage atenția asupra necesității reevaluării regimului terapeutic și a țintei glicemiei pacientului. Creșterea ponderală apare la majoritatea (insulină, secretagogi de insulină, tiazolidindione), dar nu la toate terapiile (metformin, inhibitori de α-glucozidază, agoniști ai receptorului GLP-1, inhibitori ai DPP-IV) ce îmbunătățesc controlul glicemic. Creșterea ponderală se datorează parțial efectelor anabolice ale insulinei și reducerii glucozuriei. În DCCT, indivizii cu cea mai mare creștere ponderală au suferit creșteri ale LDL colesterolului și ale trigliceridelor, precum și creșteri ale tensiunii arteriale (atât sistolică, cât și diastolică) similare celor observate la indivizii cu DZ tip 2 și rezistență la insulină. Aceste efecte ar putea crește riscul cardiovascular. Așa cum s-a discutat anterior, agravarea tranzitorie a retinopatiei diabetice sau a neuropatiei însoțește uneori îmbunătățirea controlului glicemic. Ca urmare a controverselor recente legate de ținta optimă a glicemiei și îngrijorările privind siguranța, FDA cere acum informații despre profilul de siguranță cardiovascular, ca parte a noii evaluări a tratamentului pentru diabetul zaharat de tip 2.

TABELUL 19-13

GHIDURI PENTRU ÎNGRIJIREA CONTINUĂ A UNUI PACIENT CU DIABET

- Automonitorizarea glicemiei (frecvență individualizată)
- Testarea A1C (de 2-4 ori/an)
- Educarea pacientului cu privire la managementul diabetului (anual)
- Terapie nutrițională medicală și educare (anual)
- Examen oftalmologic (anual)
- Examinarea picioarelor (de 1-2 ori/an de către medic; zilnic de către pacient)
- Screening pentru nefropatia diabetică (anual; vezi Fig. 19-11)
- Determinarea tensiunii arteriale (trimestrial)
- Creatinina serică și profilul lipidic (estimarea GFR) (anual)
- Imunizare antigripală/pneumococică
- De luat în considerare terapia antitrombotică (vezi textul)

Abrevieri: A1C, hemoglobina A1C.

ASPECTE ÎN CURS DE DESFĂȘURARE LEGATE DE ÎNGRIJIREA COMPLETĂ A DIABETULUI

Ratele de morbiditate și mortalitate legate de complicațiile DZ pot fi reduse în mare parte prin proceduri de urmărire constante și organizate (**Tabelul 19-13**). Aceste proceduri de urmărire sunt indicate tuturor indivizilor cu DZ, dar mulți pacienți nu primesc îngrijirea completă necesară unui diabetic. Screeningul pentru dislipidemie și hipertensiune arterială ar trebui efectuat anual. Pe lângă îngrijirea de rutină a stării de sănătate, indivizii cu diabet ar trebui de asemenea să primească vaccinul pentru tetanos și infecțiile pneumococice (la intervale recomandate) și vaccinul antigripal (anual). Așa cum s-a discutat mai sus, terapia cu aspirină trebuie luată în considerare la mulți dintre pacienții cu diabet (prevenție primară la bărbați > 50 de ani sau femei > 60 de ani cu DZ tipul 1 sau 2 și un factor de risc pentru boală CV), dar rolul său în prevenția primară la indivizii cu risc scăzut este nesigur și nu este recomandat.

Un examen complet al ochiului trebuie realizat anual de către un optometrist calificat sau de un medic oftalmolog. Dacă sunt identificate anomalii, pentru continuarea evaluării și a tratamentului este necesar un oftalmolog specializat în afectarea oculară determinată de diabet. Deoarece mulți indivizi cu DZ tip 2 au diabet asimptomatic cu mulți ani înaintea diagnosticului, ADA recomandă următorul program de examinare oftalmologică: (1) indivizii cu DZ tip 1 trebuie să beneficieze de un examen oftalmologic inițial în primii 5 ani de la diagnostic; (2) indivizii cu DZ tip 2 trebuie să beneficieze de un examen oftalmologic la momentul diagnosticării diabetului; (3) femeile cu DZ care sunt însărcinate sau plănuiesc să rămână însărcinate trebuie să beneficieze de un examen oftalmologic înainte de concepție și în timpul primului trimestru; și (4) dacă examenul oftalmologic este normal, repetarea examenului în 2-3 ani este indicată.

O examinare anuală a picioarelor trebuie să (1) evalueze fluxul sangvin, sensibilitatea (testarea cu monofilament, înțepătură sau diapazon), reflexele gleznei și îngrijirea unghiilor; (2) observarea deformărilor piciorului, precum degetul în formă de ciocan sau gheară și piciorul Charcot; și (3) identificarea locurilor de posibilă ulcerație. ADA

recomandă screening anual pentru neuropatia simetrică distală odată cu diagnosticul inițial al diabetului și screening anual pentru neuropatia autonomă la 5 ani după diagnosticul DZ tip 1 și la momentul diagnosticului pentru DZ tip 2. Acestea includ teste pentru pierderea sensibilității de protecție (LOPS), folosind testarea cu monofilament plus unul dintre următoarele teste: vibrație, înțepătură, reflexele gleznei sau pragul de percepție al vibrației (folosind un biotensiometru). Dacă testarea cu monofilament sau unul dintre celelalte teste este anormal, pacientul este diagnosticat cu LOPS și consiliat în consecință. Deformările de tip calus și cele ale unghiilor trebuie tratate de un podiatrist; pacientul trebuie descurajat de la autoîngrijirea chiar și a problemelor minore ale picioarelor, dar trebuie puternic încurajat să-și verifice zilnic picioarele pentru orice leziune incipientă. Medicul trebuie să ia în calcul screeningul pentru boală arterială periferică asimptomatică folosind testul indexului gleznă-braț la indivizii cu risc mare.

O determinare anuală a microalbuminuriei (raportul albumină/creatinină din proba de urină spot) este recomandată indivizilor cu DZ tip 1 sau tip 2 (Fig. 19-10). Determinarea proteinelor urinare într-o analiză de urină de rutină nu determină aceste niveluri scăzute ale excreției de albumină (microalbuminurie). Screeningul pentru microalbuminurie trebuie început la 5 ani de la debutul DZ tip 1 și la momentul diagnosticului DZ tip 2. Excluzând rezultatele excreției proteinelor, GFR trebuie estimată anual la toți pacienții, folosind creatinina serică.

CONSIDERAȚII SPECIALE ÎN DIABETUL ZAHARAT

ASPECTE PSIHOLOGICE

Deoarece individul cu DZ întâlnește provocări care îi afectează multe dintre aspectele vieții de zi cu zi, evaluarea psihosocială și tratamentul sunt o parte foarte importantă a îngrijirii complete a diabetului. Individul cu DZ trebuie să accepte că poate dezvolta complicații în urma DZ. Chiar și cu un efort considerabil, normoglicemia poate fi un țel greu de atins, iar soluțiile la înrăutățirea controlului glicemic pot să nu fie ușor de găsit. Pacientul trebuie să se vadă ca un membru esențial al echipei de îngrijire a diabetului și nu ca pe cineva care este îngrijit de o echipă de management al diabetului. Stresul emoțional poate produce o modificare comportamentală, astfel încât indivizii nu mai aderă la regimul dietetic, fizic și terapeutic. Acestea pot să ducă la apariția hiper- sau hipoglicemiei. Modificări ale obiceiurilor alimentare precum modificările apetitului, bulimia și anorexia nervoasă par a fi mai frecvente la indivizii cu DZ tip 1 sau tip 2.

MANAGEMENTUL PACIENTULUI SPITALIZAT

În principiu, toate subspecializările medicale și chirurgicale sunt implicate în îngrijirea pacienților diabetici spitalizați. Hiperglicemia pare a fi un predictor negativ în ceea ce privește externarea, fie că este vorba de un pacient cu diabet cunoscut sau unul cu diabet necunoscut. Anestezia generală, intervențiile chirurgicale, infecția sau bolile intercurente cresc nivelul de hormoni contrareglatori (cortizol, hormon de creștere, catecolamine și glucagon) și de citokine, ceea ce poate duce la rezistență tranzitorie la insulină și hiperglicemie. Acești factori cresc necesarul de insulină prin creșterea producției de glucoză și alterarea utilizării acesteia, înrăutățind astfel controlul glicemic. Bolile intercurente sau procedurile chirurgicale pot duce la o absorbție variabilă a insulinei și pot împiedica pacientul cu DZ să mănânce normal, promovând astfel hipoglicemia. Controlul glicemic trebuie evaluat la internare prin A1C. Electroliții, funcția renală și statusul volumului intravascular trebuie de asemenea evaluați. Prevalența înaltă a bolii cardiovasculare la indivizii cu DZ (mai ales în DZ tip 2) poate necesita o evaluare cardiovasculară preoperatorie.

Obiectivele managementului diabetic în timpul spitalizării sunt apropierea de o glicemie normală, evitarea hipoglicemiei și tranziția înapoi la regimul terapeutic al pacientului, din afara spitalului. Controlul glicemic pare să îmbunătățească rezultatele clinice într-o multitudine de situații, dar obiectivele optime ale glicemiei pentru pacientul spitalizat sunt incomplet definite. Într-un număr de studii încrucișate făcute pe pacienți cu diabet, hiperglicemia a fost asociată într-un procent mai mare cu consecințe mai rele din punct de vedere cardiac, neurologic și infecțios. În unele studii, pacienții care nu aveau diabet preexistent, dar care au dezvoltat în timpul spitalizării creșteri modeste ale glicemiei sangvine, par a beneficia de pe urma obținerii unei glicemii apropiate de normal folosind tratamentul cu insulină. Oricum, multe studii clinice randomizate (NICE-SUGAR) făcute indivizilor din unitățile de terapie intensivă (dintre care majoritatea era sub ventilație mecanică) au descoperit că cei cu un control glicemic strict (ținta: glicemie bazală de 4,5-6 mmol/L sau 81-108 mg/dL) au rata de mortalitate mai crescută și un număr mai mare de episoade de hipoglicemie severă, comparativ cu indivizii ce aveau ca țintă un control mai moderat al glicemiei (glucoza sangvină medie de 8 mmol/L sau 144 mg/dL). Actualmente, cele mai multe date sugerează faptul că un control foarte strict al glicemiei sangvine la pacienții cu boli acute înrăutățește cel mai probabil prognosticul acestora și crește frecvența hipoglicemiei. ADA sugerează următoarele ținte glicemice pentru pacienții spitalizați: (1) la pacienții în stare critică: glucoza de 7,8 – 10,0 mmol/L sau 140-180 mg/dL; (2) la pacienții ce nu se află în stare critică: glicemia preprandială < 7,8 mmol/L (140 mg/dL) și la alte ore glicemie < 10 mmol/L (180 mg/dL).

Medicul care îngrijește un individ cu diabet aflat în perioada din preajma unei intervenții chirurgicale, în timpul unei infecții sau boli fizice grave sau chiar atunci când pacientul se află în post alimentar pentru o procedură diagnostică, trebuie să monitorizeze atent glicemia, să ajusteze regimul terapeutic pentru diabet și să administreze perfuzii cu glucoză la nevoie. Hipoglicemia este frecventă la

pacienții spitalizați și multe dintre aceste episoade pot fi evitate. Măsuri de a reduce și preveni hipoglicemia includ monitorizarea frecventă a glicemiei și anticiparea modificărilor potențiale ale administrării insulinei/glucozei datorate schimbărilor stării clinice sau ale tratamentului (administrarea de glucocorticoizi etc.) sau întreruperea perfuziilor enterale, parenterale sau a aportului PO.

În funcție de severitatea bolii pacientului și de spital, medicul poate să utilizeze fie o perfuzie cu insulină, fie insulină s.c. Perfuziile cu insulină sunt preferate la ICU sau într-o stare clinică instabilă. Absorbția insulinei s.c. este variabilă în astfel de situații. Perfuziile cu insulină pot de asemenea să controleze eficient glucoza plasmatică în perioada perioperativă și atunci când pacientul nu poate să ingere nimic pe cale orală. Insulina normală este preferată înaintea analogilor de insulină pentru perfuziile i.v. de insulină, având în vedere că este mai ieftină și cel puțin la fel de eficientă. Medicul trebuie să fie foarte atent la starea clinică a pacientului la care se utilizează perfuzia cu insulină, inclusiv la personalul auxiliar disponibil pentru a monitoriza frecvent glucoza plasmatică și dacă acesta poate ajusta rata de perfuzie a insulinei pentru a menține glicemia între limitele normale. Algoritmul de perfuzie ale insulinei trebuie să integreze sensibilitatea pacientului la insulină, monitorizarea frecventă a glicemiei și tendința schimbărilor glicemiei pentru a determina rata de perfuzie a insulinei. Algoritmul de perfuzare a insulinei, dezvoltat și implementat de echipa care include medici și asistente, este recomandat. Datorită timpului scurt de înjumătățire al insulinei normale i.v., este necesar să se administreze insulină cu durată lungă de acțiune anterior întreruperii perfuziei cu insulină (2-4 ore), pentru a evita o perioadă în care să existe un deficit de insulină.

La pacienții care nu se află în stare critică sau nu sunt internați la ICU, insulina bazală sau „programată" este furnizată de insulina s.c. cu durată lungă de acțiune și suplimentată prin insulină prandială și/sau „de corecție", folosind o insulină cu durată scurtă de acțiune (sunt preferați analogii de insulină). Utilizarea „eșalonării" insulinei cu durată scurtă de acțiune, în care nu se administrează insulină decât dacă există o creștere a glucozei plasmatice, este o metodă inadecvată pentru managementul glicemic al pacienților internați și nu trebuie folosită. Doza de insulină preprandială, cu durată scurtă de acțiune, trebuie să acopere aportul alimentar (bazat pe aportul anticipat al carbohidraților) plus o insulină de corecție sau suplimentară, bazată pe sensibilitatea pacientului la insulină și pe glicemie. De exemplu, dacă pacientul este slab (și cel mai probabil sensibil la insulină), un supliment de insulină de corecție poate fi de 1 unitate pentru fiecare 2,7 mmol/L (50 mg/dL) peste ținta glicemiei. Dacă pacientul este obez și rezistent la insulină, atunci suplimentul de insulină poate să fie de 2 unități pentru fiecare 2,7 mmol/L (50 mg/dL) peste ținta glicemiei. Este esențial ca regimul terapeutic să fie individualizat și să se ajusteze frecvent doza de insulină bazală sau programată, în funcție de necesarul insulinic de corecție. Un „plan alimentar bogat în carbohidrați pentru pacienții diabetici spitalizați" oferă o cantitate anticipată de carbohidrați pentru o anumită masă în fiecare zi (dar nu neapărat aceeași la micul dejun, prânz și cină). Dieta din spital trebuie realizată de un nutriționist; termeni precum dieta ADA sau dieta cu conținut scăzut de zaharuri nu mai sunt în uz.

Indivizii cu DZ tip 1 care urmează să suporte o anestezie generală sau o intervenție chirurgicală sau care sunt grav bolnavi, trebuie să primească insulină continuu, fie printr-o perfuzie, fie prin administrarea s.c. a unei doze reduse de insulină cu durată lungă de acțiune. Doar insulina cu durată scurtă de acțiune este insuficientă. Prelungirea unei proceduri chirurgicale sau întârzierea mutării din salonul de recuperare nu reprezintă situații rare, putând astfel duce la perioade cu deficit de insulină și cetoacidoză. Perfuzia cu insulină este metoda preferată de management la pacienții cu DZ de tip 1 în perioada din apropierea unei intervenții chirurgicale sau atunci când sunt prezente boli grave intercurente (0,5-1,0 unități/oră de insulină normală). Dacă procedura chirurgicală sau diagnostică este de scurtă durată și realizată sub anestezie regională sau locală, atunci o doză redusă de insulină s.c. cu durată lungă de acțiune poate fi suficientă (reducere 30-50%, cu oprirea insulinei cu durată scurtă de acțiune sau reducerea acesteia). Această abordare facilitează tranziția către insulina cu durată lungă de acțiune după intervenție. Poate fi folosită o perfuzie cu glucoză pentru a preveni hipoglicemia. Glicemia trebuie monitorizată frecvent în timpul bolii sau în perioada perioperatorie.

Indivizii cu DZ tip 2 pot fi tratați fie cu o perfuzie cu insulină, fie cu insulină s.c. cu durată lungă de acțiune (reducere 25-50% în funcție de starea clinică) plus insulină cu durată scurtă de acțiune preprandială. Agenții orali de scădere a glucozei trebuie întrerupți treptat până la internare și nu sunt utili în reglarea glicemiei din cadrul situațiilor clinice în care necesarul de insulină și aportul de glucoză se modifică rapid. Mai departe, acești agenți orali pot fi periculoși dacă pacientul ține post (de exemplu, hipoglicemia la sulfonilureice). Metforminul trebuie oprit atunci când se administrează substanța de contrast pentru radiologie sau când sunt prezente insuficiența cardiacă congestivă severă, acidoza sau declinul funcției renale.

Nutriția parenterală totală

Nutriția parenterală totală (NPT) crește destul de mult necesarul de insulină. În plus, pacienți necunoscuți anterior cu DZ pot suferi episoade de hiperglicemie în timpul NPT și pot avea nevoie de tratament cu insulină. Perfuzia cu insulină i.v. este tratamentul preferat pentru hiperglicemie și titrarea rapidă a dozei necesare de insulină se realizează cel mai eficient folosind o perfuzie separată de insulină. După ce doza totală de insulină a fost determinată, insulina poate fi direct adăugată soluției pentru NPT sau, preferabil, administrată într-o perfuzie separată. Frecvent, indivizii ce primesc fie NPT, fie nutriție enterală, își primesc necesarul caloric continuu și nu doar „în timpul meselor"; ulterior, regimurile de insulină s.c. trebuie ajustate.

Glucocorticoizii

Glucocorticoizii cresc rezistența la insulină, scad utilizarea glucozei, cresc producția hepatică de glucoză și modifică secreția de insulină. Aceste schimbări duc la o înrăutățire a controlului glicemic la indivizii cu DZ și pot precipita diabetul la alți indivizi („diabetul indus de steroizi"). Efectele glucocorticoizilor asupra homeostaziei glucozei sunt legate de doză, de obicei sunt reversibile și mult mai pronunțate în perioada postprandială. Dacă FPG se află aproape de limitele normalului, agenții diabetici orali (de exemplu, sulfonilureice, metformin) pot fi suficienți pentru a reduce hiperglicemia. Dacă FPG > 11,1 mmol/L (200 mg/dL), agenții orali nu sunt eficienți de obicei, iar terapia cu insulină este necesară. Insulina cu durată scurtă de acțiune poate fi necesară pentru a suplimenta insulina cu durată lungă de acțiune astfel încât să controleze excursiile glicemice postprandiale.

Probleme legate de reproducere

Capacitatea reproductivă la bărbații sau femeile cu DZ pare a fi normală. Ciclurile menstruale se pot asocia cu alterarea controlului glicemic la femeile cu DZ. Sarcina este asociată cu o rezistență marcată la insulină; necesarul crescut de insulină adesea precipită DZ și duce la diagnosticul de DZG. Glucoza, care la niveluri înalte este teratogenă pentru dezvoltarea fătului, traversează ușor placenta, pe când insulina nu o face. Astfel, hiperglicemia din circulația maternă poate să stimuleze secreția de insulină la făt. Efectele anabolice și de creștere ale insulinei pot duce la macrozomie. DZG complică aproximativ 7% dintre sarcinile din Statele Unite. Incidența DZG este mult crescută în anumite grupuri etnice, inclusiv la americani africani și latini, în concordanță cu un risc similar crescut pentru DZ tip 2. Recomandările actuale îndeamnă la screening pentru intoleranță la glucoză, realizat între săptămânile 24 și 28 de sarcină, la femeile cu risc crescut de DZG (≥ 25 de ani; obezitate; istoric familial de DZ; membru al unui grup etnic precum latino-american, american nativ, american asiatic, american african sau insular din Pacific). Tratamentul DZG este similar cu cel al indivizilor cu diabet asociat sarcinii și implică MNT și insulină, în cazul în care persistă hiperglicemia. Agenții orali de scădere ai glucozei nu sunt aprobați pentru utilizarea în timpul sarcinii, dar studiile cu metformin sau gliburidă au arătat eficacitatea acestora și nu au găsit efecte ale toxicității. Oricum, majoritatea medicilor folosesc insulină pentru a trata DZG. În practica medicală curentă, ratele de morbiditate și mortalitate ale mamei cu DZG și ale fătului nu sunt diferite de cele ale populației nondiabetice. Femeile care dezvoltă DZG au un risc mult crescut de a dezvolta DZ tip 2 în viitor și ar trebui evaluate periodic pentru DZ. Majoritatea femeilor cu DZG revin la o toleranță normală a glucozei după naștere, dar unele vor continua să aibă diabet manifest sau alterarea toleranței la glucoză după naștere. În plus, copiii și femeile cu DZG par a avea un risc în a dezvolta obezitate și intoleranță la glucoză și au un risc crescut de diabet odată cu stadiile tardive ale adolescenței.

Sarcina la femeile cunoscute cu DZ necesită o planificare foarte atentă și o aderență strictă la regimul terapeutic. Managementul intensiv al diabetului și normalizarea A1C sunt esențiale pentru pacientele cu DZ deja diagnosticat care intenționează să aibă o sarcină. Cea mai critică perioadă a controlului glicemic este imediat după fertilizare. Riscul de malformații fetale este crescut de 4-10 ori la femeile cu DZ necontrolat la momentul concepției, astfel că obiectivul trebuie să fie o glicemie normală în perioada dinaintea concepției și de-a lungul perioadei de dezvoltare a organelor fătului.

DZ LIPODISTROFIC

Lipodistrofia, sau pierderea țesutului gras subcutanat, poate fi generalizată în cadrul anumitor condiții genetice precum leprechaunism. Lipodistrofia generalizată se asociază cu o rezistență severă la insulină și este frecvent însoțită de acanthosis nigricans și dislipidemie. Lipodistrofia localizată asociată cu injecțiile cu insulină a fost redusă considerabil prin utilizarea de insulină umană.

Inhibitorii de protează și lipodistrofia

Inhibitorii de protează folosiți în tratamentul infecției cu HIV au fost asociați cu o acumulare centripetă de țesut gras (în aria viscerală și abdominală), cu o acumulare de țesut gras în regiunea dorsocervicală, pierderea grăsimii de la nivelul extremităților, o sensibilitate scăzută la insulină (creșteri ale nivelului insulinei după post alimentar și reducerea toleranței la glucoză la testul de toleranță la glucoză i.v.) și dislipidemie. Deși multe trăsături ale aspectului fizic al acestor indivizi aduc aminte de sindromul Cushing, nivelurile crescute de cortizol nu se regăsesc în acest cadru. Rămâne posibilitatea ca acestea să fie legate de infecția cu HIV printr-un mecanism necunoscut, având în vedere că unele trăsături ale sindromului au fost observate înaintea introducerii inhibitorilor de protează. Terapia pentru lipodistrofia legată de infecția cu HIV nu este bine stabilită.

CAPITOLUL 20

HIPOGLICEMIA

Philip E. Cryer ■ Stephen N. Davis

Hipoglicemia este cel mai frecvent determinată de medicamentele folosite pentru tratamentul diabetului zaharat sau de expunerea la alte medicamente sau droguri, inclusiv alcoolul. Oricum, o serie de alte afecțiuni, inclusiv insuficiența critică a unui organ, sepsisul și inaniția, deficitele hormonale, tumorile celulelor non-beta, insulinoamele și intervențiile chirurgicale anterioare la nivelul stomacului pot determina hipoglicemie (**Tabelul 20-1**). Hipoglicemia este cel mai bine definită de *triada lui Whipple*: (1) simptome ce se potrivesc hipoglicemiei, (2) un nivel plasmatic scăzut de glucoză, măsurat printr-o metodă precisă (nu cu un glucometru) și (3) dispariția acestor simptome după ce nivelul de glucoză revine la normal. Limita inferioară a concentrației plasmatice de glucoză după repaus alimentar este în mod normal aproximativ 70 mg/dL (3,9 mmol/L), dar niveluri venoase ale glucozei substanțial mai scăzute apar, în mod normal, târziu după un prânz. Nivelul de glucoză < 55 mg/dL (3,0 mmol/L) cu simptome care dispar prompt după ce nivelul glucozei crește, documentează o hipoglicemie. Hipoglicemia poate fi o cauză serioasă de morbiditate; dacă este severă și prelungită, poate fi fatală. Trebuie luată în considerare la orice pacient cu episoade de confuzie, un nivel alteral al conștienței sau o convulsie.

TABELUL 20-1

CAUZE ALE HIPOGLICEMIEI LA ADULȚI

Ill sau medicație individuală

1. Medicamente
   - Insulină sau secretagogi de insulină
   - Alcool
   - Altele
2. Boli grave
   - Insuficiența hepatică, renală sau cardiacă
   - Sepsisul
   - Inaniția
3. Deficitul hormonal
   - Cortizol
   - Glucagon și epinefrină (în diabetul cu deficit de insulină)
4. Tumori ale celulelor non-insulare
   - Individ care aparent pare a fi bine
5. Hiperinsulinism endogen
   - Insulinom
   - Afecțiuni funcționale ale celulelor beta (nesidioblastoză)
     - Hipoglicemie pancreatogenă noninsulară
     - Hipoglicemie post-bypass gastric
   - Hipoglicemie autoimună prin anomalii ale insulinei
     - Anticorpi împotriva insulinei
     - Anticorpi împotriva receptorului de insulină
   - Secretagog insulinic
   - Altele
6. Hipoglicemia accidentală sau mascată

Sursa: din P. E. Cryer și colab.: J Clin Endocrinol Metab 94:709, 2009. © The Endocrine Society, 2009.

BALANȚA SISTEMICĂ ȘI CONTRAREGLAREA GLUCOZEI

Glucoza este un combustibil metabolic obligatoriu pentru creier în condiții fiziologice. Creierul nu poate sintetiza glucoză sau nu o poate stoca pentru mai mult de câteva minute sub formă de glicogen și, astfel, are nevoie de o sursă continuă de glucoză din circulația arterială. Atunci când concentrația plasmatică de glucoză scade sub nivelul fiziologic, transportul sangvin de glucoză către creier devine insuficient pentru a menține metabolismul energetic și funcția creierului. Oricum, mecanisme contrareglatoare redundante ale glucozei previn sau corectează rapid hipoglicemia în mod normal.

Concentrațiile plasmatice de glucoză sunt menținute în mod normal în limitele unui interval relativ strâns, aproximativ 70-110 mg/dL (3,9-6,1 mmol/L) în perioada de repaus alimentar, cu excursii tranzitorii mai mari după prânz, în ciuda variațiilor mari ale aportului de glucoză exogenă venită din alimentație și ale utilizării glucozei endogene de către mușchi în timpul exercițiilor fizice, de exemplu. Între mese și în postul alimentar, nivelurile plasmatice de glucoză sunt menținute prin producția endogenă de glucoză, glicogenoliza hepatică și gluconeogeneza hepatică (și renală) (**Fig. 20-1**). Deși depozitele hepatice de glicogen sunt suficiente pentru a putea menține nivelul plasmatic de glucoză pentru aproximativ 8 ore, acest interval poate fi mai

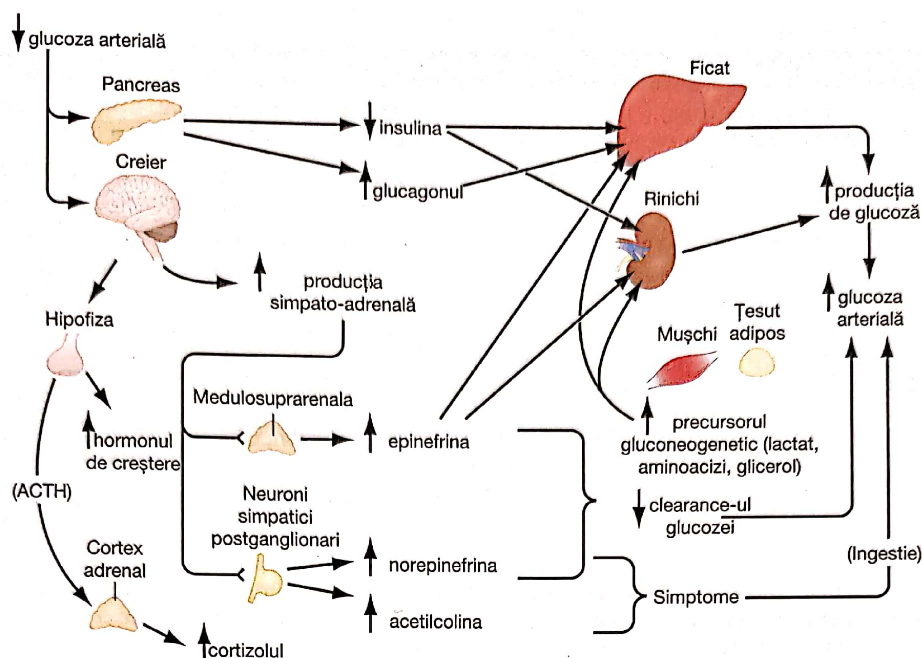


FIGURA 20-1

Fiziologia procesului de contrareglare al glucozei – mecanismele care previn în mod normal sau corectează rapid hipoglicemia. În diabetul prin deficit de insulină, răspunsul cheie care ar trebui să realizeze contrareglarea – supresia insulinei și creșterea glucagonului – este pierdut, iar stimularea producției simpato-adrenale este atenuată.

scurt dacă necesarul de glucoză este crescut prin exerciții sau dacă depozitele de glicogen sunt epuizate de boală sau înfometare.

Gluconeogeneza necesită în mod normal un nivel scăzut de insulină și prezența hormonilor antiinsulină (de contrareglare), ca și aprovizionarea coordonată a ficatului cu precursori din mușchi și țesutul adipos (și rinichi). Mușchii furnizează lactat, piruvat, alanină, glutamină și alți aminoacizi. Trigliceridele din țesutul adipos sunt descompuse în acizi grași și glicerol, care este un precursor gluconeogenic. Acizii grași reprezintă o alternativă de combustibil oxidativ pentru țesuturi, altele decât creierul (ce necesită glucoză).

Balanța sistemică a glucozei – menținerea concentrației plasmatice normale de glucoză – este realizată de o rețea de hormoni, semnale neurale și efecte ale substratului care reglează producția endogenă și utilizarea glucozei de către țesuturi, altele decât creierul (Cap. 19). Printre ceilalți factori reglatori, insulina joacă un rol dominant (**Tabelul 20-2**; Fig. 20-1). Odată ce nivelul plasmatic al glucozei scade sub limita nivelului fiziologic în perioada de post alimentar, secreția de insulină din celulele pancreatice beta scade, crescând astfel glicogenoliza hepatică și gluconeogeneza hepatică (și renală). Nivelul scăzut de insulină reduce, de asemenea, utilizarea glucozei de către țesuturile periferice, inducând lipoliza și proteoliza, eliberând astfel precursori pentru gluconeogeneză. Astfel, o scădere a secreției de insulină este prima reacție de apărare împotriva hipoglicemiei.

Odată ce nivelul plasmatic de glucoză scade imediat sub limita fiziologică, sunt eliberați hormonii contrareglatori ai glucozei (cei care cresc glucoza plasmatică) (Tabelul 20-2; Fig. 20-1). Printre aceștia, glucagonul pancreatic produs de celulele α care stimulează glicogenoliza hepatică joacă un rol principal. Glucagonul reprezintă linia a doua de apărare împotriva hipoglicemiei. În mod normal, epinefrina adrenomedulară, care stimulează glicogenoliza hepatică și gluconeogeneza (și gluconeogeneza renală), nu este esențială. Oricum, devine importantă atunci când există o deficiență a glucagonului. Epinefrina este a treia linie de apărare împotriva hipoglicemiei. Când hipoglicemia este prelungită mai mult de 4 ore, cortizolul și hormonul de creștere susțin și ei producția de glucoză și limitează utilizarea glucozei, cu toate că la un nivel de doar aproximativ 20% din cel al epinefrinei.

Odată ce nivelul plasmatic de glucoză scade la valori mai mici, simptomele acționează imediat apărarea comportamentală împotriva hipoglicemiei, inclusiv prin ingestia de alimente (Tabelul 20-2; Fig. 20-1).

Glicemia normală limitează aceste răspunsuri care apar odată cu scăderea concentrației plasmatice a glucozei, așa cum se vede în Tabelul 20-2. Oricum, aceste limite sunt dinamice. Ele se schimbă la niveluri mai mari decât cele normale la pacienții cu diabet zaharat slab controlat care pot experimenta simptome de hipoglicemie atunci când nivelul lor de glucoză scade între limitele intervalului normal. Pe de altă parte, ele se schimbă la niveluri de glucoză mai mici decât cele normale la cei cu hipoglicemie recurentă, de exemplu, cei cu diabet tratat agresiv sau cu insulinom. Acest tip de pacienți prezintă simptome la niveluri ale glucozei mai mici decât cele care determină simptome la indivizii sănătoși.

TABELUL 20-2

RĂSPUNSUL FIZIOLOGIC LA SCĂDEREA CONCENTRAȚIEI PLASMATICE DE GLUCOZĂ

RĂPUNSUL	LIMITELE GLICEMIEI, mmol/L (mg/dL)	EFECTE FIZIOLOGICE	ROLUL ÎN PREVENȚIA SAU CORECȚIA HIPOGLICEMIEI (CONTRAREGLAREA GLUCOZEI)
↓ insulina	4,4–4,7 (80–85)	↑ R_a (↓ R_d)	Factor reglator principal al glucozei/prima linie de apărare împotriva hipoglicemiei
↑ glucagonul	3,6–3,9 (65–70)	↑ R_a	Factor contrareglator principal al glucozei/a doua linie de apărare împotriva hipoglicemiei
↑ epinefrina	3,6–3,9 (65–70)	↑ R_a, ↓ R_c	A treia linie de apărare împotriva hipoglicemiei, esențială atunci când există o deficiență a glucagonului
↑ cortizolul și hormonul de creștere	3,6–3,9 (65–70)	↑ R_a, ↓ R_c	Implicați în apărarea împotriva hipoglicemiei prelungite, nu sunt esențiali
Simptome	2,8–3,1 (50–55)	Recunoașterea hipoglicemiei	Apărare comportamentală promptă împotriva hipoglicemiei (ingestia de alimente)
↓ cogniția	<2,8 (<50)	—	(Compromite apărarea comportamentală împotriva hipoglicemiei)

Notă: R_a, rata de apariție a glucozei, producția de glucoză de la nivelul ficatului și al rinichilor; R_c, rata de clearance a glucozei, utilizarea glucozei raportată la concentrația plasmatică a glucozei; R_d, rata de dispariție a glucozei, utilizarea glucozei de creier (care nu este alterată de hormonii glucoreglatori) și de țesuturile sensibile la insulină, precum mușchiul scheletic (care este reglat de insulină, epinefrină, cortizol și hormonul de creștere).

Sursa: din P. E. Cryer: Hipoglicemia, în *Williams Textbook of Endocrinology*, ed. a 11-a, H.M. Kronenberg și al. (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele neuroglicopenice ale hipoglicemiei sunt rezultatul direct al deprivării de glucoză la nivel de sistem nervos central (SNC). Acestea includ modificări comportamentale, confuzie, fatigabilitate, convulsii, pierderea stării de conștiență, iar dacă hipoglicemia este severă și prelungită, moarte. Simptomele neurogenice (sau autonome) ale hipoglicemiei sunt rezultatul percepției modificărilor fiziologice determinate de descărcarea simpatoadrenală mediată de SNC ca rezultat al hipoglicemiei. Acestea includ simptome adrenergice (mediate în mare parte de norepinefrina eliberată din neuronii simpatici postganglionari, dar probabil și de epinefrina eliberată din medulara adrenală), precum palpitații, tremor și anxietate. De asemenea, includ simptome colinergice (mediate de acetilcolina eliberată din neuronii simpatici postganglionari), precum transpirații, senzația de foame și parestezii. Atribuirea acestor simptome hipoglicemiei necesită un corespondent la nivel plasmatic și anume o concentrație scăzută de glucoză și dispariția acestora după ce nivelul de glucoză crește (triada Whipple).

Semnele frecvente de hipoglicemie includ diaforeza și paloarea. Frecvența cardiacă și presiunea sangvină sistolică sunt crescute în mod tipic, dar pot să nu fie crescute la indivizii care au trecut prin episoade repetate și recente de hipoglicemie. Manifestările neuroglicopenice sunt frecvent notabile. Ocazional apar deficite neurologice focale tranzitorii. Deficitele neurologice permanente sunt rare.

ETIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Hipoglicemia este cel mai frecvent rezultatul tratamentului pentru diabet. Această cauză este astfel luată în considerare înainte de a ne gândi la alte cauze de hipoglicemie.

HIPOGLICEMIA ÎN DIABET

Impact și frecvență

Hipoglicemia este factorul limitant în managementul glicemiei în cazul diabetului. În primul rând, determină morbiditate recurentă la majoritatea persoanelor cu diabet zaharat tip 1 (DZT1) și la mulți din cei cu diabet tip 2 avansat (DZT2), uneori fiind fatală. În al doilea rând, exclude menținerea unei euglicemii de-a lungul vieții unui diabetic, excluzând astfel îndeplinirea totală a beneficiilor vasculare bine cunoscute care apar în urma controlului glicemiei. În al treilea rând, determină un ciclu vicios de hipoglicemie recurentă prin hipoglicemia asociată cu eșecul sistemului autonomic - sindroamele clinice ale contrareglării deficitare a glucozei și ale ignorării hipoglicemiei.

Hipoglicemia este un eveniment vital pentru persoanele care suferă de DZT1. Aceștia prezintă în medie două episoade de hipoglicemie simptomatică pe săptămână și cel puțin un episod anual de hipoglicemie severă, ce determină o incapacitate cel puțin temorar. Se estimează că 6-10% dintre persoanele cu DZT1 decedează ca urmare a hipoglicemiei. Hipoglicemia apare mai rar în DZT2. Oricum, prevalența sa în cazul DZT2 care necesită insulină este mai mare decât se apreciază în momentul de față. Studii recente care investighează pompa de insulină sau terapiile cu injecții multiple au arătat o prevalență a hipoglicemiei care se apropie de 70%. Metforminul, tiazolidindionele, inhibitorii de α-glucozidază, agoniștii receptorului peptidului glucagon-like 1 (GLP-1) și inhibitorii dipeptidil peptidazei-IV (DPP-IV) nu ar trebui să determine hipoglicemie. Oricum, ei cresc riscul atunci când sunt combinați cu un secretagog de insulină, precum sulfonilureicele sau glinidine, sau cu insulină. Este notabil faptul că frecvența hipoglicemiei se apropie de cea din DZT1 odată ce pacienții cu

DZT2 dezvoltă deficit total de insulină și necesită un tratament mai complex cu insulină.

Factorii de risc convenționali

Factorii de risc convenționali pentru hipoglicemie în cadrul diabetului se bazează pe premisa că excesul relativ sau absolut de insulină este singurul determinant al riscului. Excesul de insulină relativ sau absolut apare atunci când: (1) dozele de insulină (sau secretagogul de insulină) sunt în exces, prost temporizate sau este greșit tipul; (2) influxul de glucoză exogenă este redus (de exemplu, de-a lungul unui post nocturn sau după omiterea prânzurilor sau a gustărilor); (3) utilizarea glucozei independent de insulină este crescută (de exemplu, în timpul exercițiilor fizice); (4) sensibilitatea la insulină este crescută (de exemplu, odată cu un control îmbunătățit al glicemiei, la mijlocul nopții, târziu după exerciții sau odată cu un nivel crescut de fitness sau scădere ponderală); (5) producția endogenă de glucoză este redusă (de exemplu, după ingestia de alcool); și (6) clearance-ul la insulină este redus (de exemplu, în insuficiența renală). Oricum, doar acești factori de risc convenționali explică o minoritate dintre cazuri; tipic, și alți factori sunt implicați.

Hipoglicemia asociată insuficienței sistemului autonom

Câtă vreme doar excesul de insulină poate determina hipoglicemie, hipoglicemia iatrogenă în cadrul diabetului este rezultatul tipic al efectului combinat dintre excesul terapeutic relativ sau absolut al insulinei și al apărării comportamentale împotriva concentrației plasmatice a glucozei în scădere (Tabelul 20-2; Fig. 20-2). Sistemul deficitar de contrareglare al glicemiei compromite apărarea fiziologică (în mod particular descrește insulina și cresc glucagonul și epinefrina), iar neluarea în considerare a hipoglicemiei compromite apărarea comportamentală (ingestia de carbohidrați).

Contrareglarea deficitară a glicemiei

În situația unui deficit absolut de insulină endogenă, nivelul de insulină nu scade odată cu scăderea nivelului plasmatic de glucoză; prima linie de apărare împotriva hipoglicemiei este pierdută. Mai departe, probabil datorită faptului că o scădere a insulinei intrainsulare este în mod normal un semnal de stimulare a secreției de glucagon, nivelul de glucagon nu crește, în timp ce nivelul plasmatic de glucoză continuă să scadă; a doua linie de apărare împotriva glucozei continuă să scadă. În cele din urmă, creșterea nivelului

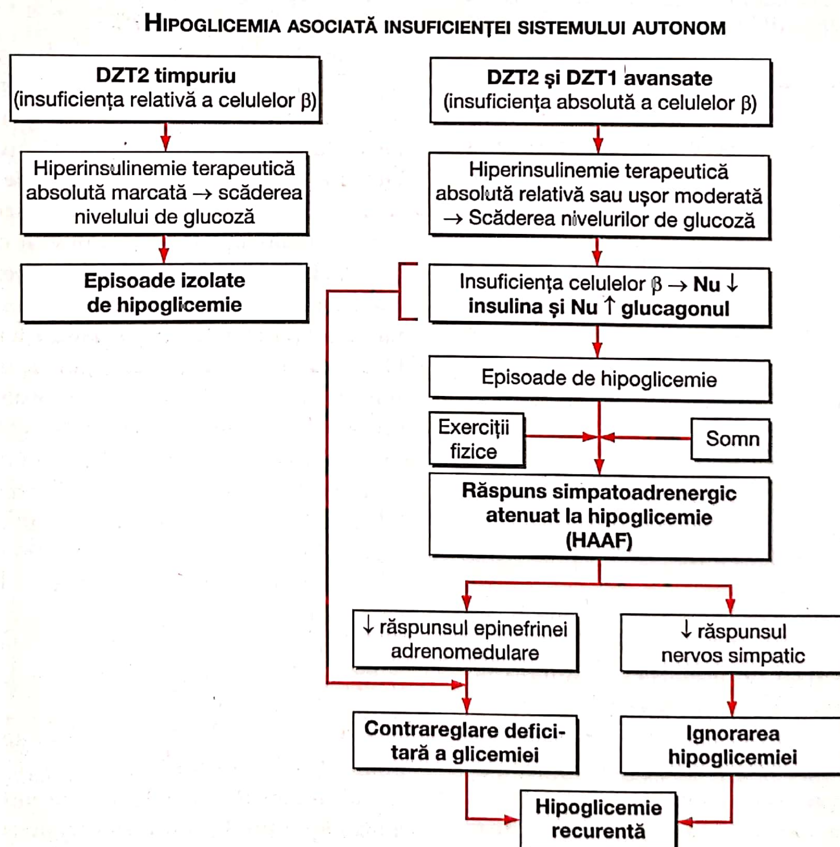


FIGURA 20-2
Hipoglicemia asociată insuficienței sistemului autonom în cadrul diabetului cu deficit de insulină.

de epinefrină, a treia linie de apărare împotriva hipoglicemiei, ca răspuns la un anumit nivel al hipoglicemiei, este în mod tipic atenuată. Pragul glicemic pentru răspunsul simpatoadrenergic (epinefrină din medulosuprarenală și norepinefrină din neuronii simpatici) este modificat la un nivel mai mic al concentrației plasmatice de glucoză. Acesta este rezultatul tipic al antecedentelor recente de hipoglicemie iatrogenă. În cazul absenței descreșterii insulinei și a creșterii glucagonului, creșterea atenuată a epinefrinei determină sindromul clinic al contrareglării deficitare a glicemiei. Pacienții afectați se află la un risc de douăzeci și cinci de ori sau mai mare de hipoglicemie iatrogenă severă în timpul terapiei glicemice agresive pentru diabet, comparativ cu cei care au un răspuns normal al epinefrinei. Această afecțiune funcțională și reversibilă este diferită de neuropatia autonomă diabetică clasică, o afecțiune structurală și ireversibilă.

Ignorarea hipoglicemiei

Răspunsul simpatoadrenergic atenuat (în mare parte răspunsul nervos simpatic redus) la hipoglicemie determină sindromul clinic al ignorării hipoglicemiei, de exemplu, dispariția simptomelor adrenergice și colinergice de avertizare care anterior îi permiteau pacientului să recunoască hipoglicemia în curs de dezvoltare și, astfel, să anuleze episodul prin ingestia de carbohidrați. Pacienții afectați au un risc de șase ori mai mare de a dezvolta hipoglicemie iatrogenă severă în timpul terapiei glicemice agresive pentru diabet.

Hipoglicemia asociată insuficienței sistemului autonom

Conceptul de hipoglicemie asociată insuficienței sistemului autonom (HAAF) din diabet susține faptul că hipoglicemia iatrogenă recentă în antecedente (sau de somn sau anterior exercițiilor) determină atât o contrareglare deficitară a glicemiei (prin reducerea răspunsului epinefrinei la un nivel dat al hipoglicemiei ulterioare în cadrul absenței insulinei și al răspunsului glucagonului), cât și ignorarea hipoglicemiei (prin reducerea răspunsului simpatoadrenergic la un nivel dat al hipoglicemiei ulterioare). Aceste răspunsuri modificate creează un ciclu vicios de hipoglicemie iatrogenă recurentă (Fig. 20-2). Hipoglicemia ignorată și, într-o oarecare măsură, componenta epinefrinică redusă a contrareglării deficiente a glucozei este reversibilă doar pentru 2-3 săptămâni de evitare scrupuloasă a hipoglicemiei la majoritatea pacienților afectați.

Conform fiziopatologiei, factorii de risc adiționali pentru hipoglicemie în cadrul diabetului includ: (1) deficitul absolut de insulină care arată că nivelurile de insulină nu vor scădea și cele de glucagon nu vor crește odată ce nivelul plasmatic de glucoză scade; (2) un istoric de hipoglicemie severă sau de ignorare a hipoglicemiei, care implică antecedente recente de hipoglicemie, la fel și cele anterioare exercițiilor sau somnului, care arată că răspunsul simpatoadrenergic va fi atenuat; și (3) niveluri scăzute de HbA_{1C} sau obiective mai mici pentru glicemie care,

în absența altor factori, cresc probabilitatea unor antecedente recente de hipoglicemie.

Reducerea factorului de risc hipoglicemie

Câteva studii recente controlat randomizate, realizate în mai multe clinici, care au investigat eventualele beneficii ale controlului strâns al glicemiei atât la pacienții internați, cât și la cei din ambulator, au raportat o prevalență înaltă a hipoglicemiei. În cadrul studiului NICE-SUGAR, încercările de a controla valorile glucozei plasmatice în spital, pentru a le aduce aproape de nivelul fiziologic, au condus la o mortalitate crescută. Studiile ADVANCE, ACCORD și VADT au raportat, de asemenea, o incidență semnificativă a hipoglicemiei severe la indivizii cu DZT2. Cumva surprinzător, toate cele trei studii au descoperit un beneficiu minor sau niciun beneficiu al controlului intensiv al glicemiei în ceea ce privește reducerea evenimentelor macrovasculare la DZT2. De fapt, studiul ACCORD a fost încheiat devreme din cauza mortalității crescute la cei de pe brațul cu un control intensiv al glucozei. Nu se știe dacă hipoglicemia iatrogenă a fost cauza mortalității crescute. În lumina descoperirilor descrise mai sus, au fost formulate noi paradigme și recomandări. Având în vedere faptul că discuțiile legate de nevoia reducerii hiperglicemiei la pacienții spitalizați sunt puține, ținta menținerii glicemiei s-a modificat, ajungând la valori cuprinse între 140 și 180 mg/dL. Astfel, beneficiile terapiei cu insulină și ale reducerii hiperglicemiei pot fi obținute odată cu reducerea prevalenței hipoglicemiei.

În mod similar, există dovezi care atestă că un control intensiv al glucozei poate reduce prevalența bolii microvasculare atât la pacienții cu DZT1, cât și la cei cu DZT2. Aceste beneficii trebuie puse în balanță cu cele ale prevalenței crescute a hipoglicemiei. Nivelul de control al glicemiei (HBA_{1C}) ar trebui evaluat pentru fiecare pacient. Studiile din mai multe clinici au demonstrat că pacienții cu DZT1 sau DZT2 recent diagnosticat pot beneficia de un control mai bun al glicemiei cu mai puțină hipoglicemie. În plus, încă există un beneficiu pe termen lung legat de reducerea HBA_{1C} de la niveluri înalte la unele mai joase, în ciuda nivelurilor recomandate mai sus. Probabil un obiectiv terapeutic rezonabil este să scădem HBA_{1C}, astfel încât să nu cauzăm hipoglicemie severă și să avem în vedere hipoglicemia.

Transplantul pancreatic (atât de organ întreg, cât și de celule insulare) a fost folosit ca o opțiune de tratament pentru hipoglicemia severă recurentă. În general, rata de hipoglicemie este redusă după transplant. Acest lucru pare mai degrabă a fi datorat unui răspuns fiziologic mai mare de insulină și glucagon în timpul hipoglicemiei după transplantul întregului organ și disocierii modulației de insulină după transplantul de celule insulare.

Utilizarea continuă a unor aparate de control pare a fi promițătoare ca metodă de reducere a hipoglicemiei pe parcursul îmbunătățirii HBA_{1C}. Alte intervenții pentru a stimula răspunsul de contrareglare, precum terbutalina, fluoxetina, tiazolidindionele sau fructoza rămân experimentale și nu au fost supuse studiilor clinice la scară largă.

Așadar, tratamentul intensiv al glicemiei (Cap. 19) trebuie să fie aplicat în combinație cu educarea pacientului

și împuternicirea acestuia; propria monitorizare a glicemiei realizată frecvent; scheme flexibile de administrare a insulinei (sau a altor medicamente), inclusiv utilizarea analogilor de insulină (atât cele cu acțiune pe termen scurt, cât și cele cu acțiune pe termen lung); obiective glicemice individualizate; suport și îndrumare profesională neîntreruptă; luarea în considerare atât a factorilor de risc convenționali, cât și a celor care indică mecanisme de contrareglare a glicemiei compromise. Dat fiind un istoric de ignorare a hipoglicemiei, se indică o perioadă de 2-3 săptămâni de evitare atentă a hipoglicemiei.

HIPOGLICEMIA ÎN AFARA DIABETULUI ZAHARAT

Hipoglicemia poate avea mai multe cauze (Tabelul 20-1). Deoarece hipoglicemia este frecventă la diabeticii tratați cu insulină sau cu secretagogi de insulină, adesea este rezonabil să presupunem că un episod suspectat clinic este rezultatul hipoglicemiei. Pe de altă parte, deoarece hipoglicemia este rară în absența unui diabet important, tratat medicamentos, este rezonabil să concluzionăm că o afecțiune de tipul hipoglicemiei este prezentă doar la pacienții la care poate fi demonstrată triada lui Whipple.

La pacienții care sunt bolnavi sau tratați medicamentos în special, considerațiile inițiale asupra diagnosticului ar trebui să se axeze asupra medicamentelor, și apoi pe boli grave, deficite hormonale sau hipoglicemia determinată de tumori care nu aparțin de celulele insulare. În absența oricăreia dintre acestea și la un individ aparent sănătos, îngrijorarea trebuie să se îndrepte către posibilitatea hiperinsulinismului endogen sau accidental, mascat sau chiar intențional.

Medicamente

Insulina și secretagogii de insulină suprimă producția de glucoză și stimulează utilizarea acesteia. Etanolul blochează gluconeogeneza, dar nu și glicogenoliza. Astfel, hipoglicemia indusă de alcool apare în mod tipic după câteva zile de la consumul de alcool, timp în care persoana consumă puține alimente, determinând astfel depleția glicogenului. Etanolul este de obicei măsurabil în sânge la momentul prezentării, dar nivelul său se corelează prost cu concentrația plasmatică a glucozei. Deoarece gluconeogeneza devine calea principală a producției de glucoză în timpul hipoglicemiei prelungite, alcoolul poate contribui la progresia hipoglicemiei la pacienții cu diabet tratat cu insulină.

Un număr mare de alte medicamente au fost asociate cu hipoglicemia. Acestea includ medicamente utilizate frecvent, precum inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și antagoniștii receptorului de angiotensină, antagoniștii receptorului β-adrenergic, antibioticele de tip quinolonă, indometacinul și sulfonamidele, printre multe altele.

Boli grave

În cazul pacienților spitalizați, bolile grave, precum insuficiența renală, hepatică sau cardiacă, sepsisul și inaniția sunt pe locul doi după medicamente ca etiologie a hipoglicemiei.

Distrucția hepatică rapidă și extensivă (de exemplu, hepatita toxică) determină hipoglicemie rapidă, deoarece ficatul este sediul principal al producției endogene de glucoză. Mecanismul hipoglicemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă este necunoscut. Poate implica congestie hepatică și hipoxie. Deși rinichii sunt o sursă de producere a glucozei, hipoglicemia la pacienții cu insuficiență renală este, de asemenea, cauzată de un clearance redus al insulinei și o mobilizare redusă a precursorilor gluconeogenici în insuficiența renală.

Sepsisul este o cauză relativ frecventă de hipoglicemie. Utilizarea crescută a glucozei este indusă de producția de citokine din țesuturile bogate în macrofage, precum ficatul, splina sau plămânii. Hipoglicemia se dezvoltă dacă producția de glucoză nu reușește să țină pasul. Inhibarea gluconeogenezei indusă de citokine în situația unei depleții nutriționale a glicogenului, în combinație cu hipoperfuzia hepatică și renală, pot de asemenea contribui la hipoglicemie.

Hipoglicemia poate fi observată la cei care suferă de inaniție, probabil din cauza pierderii depozitelor de grăsime din tot corpul și a depleției ulterioare a precursorilor gluconeogenezei (de exemplu, aminoacizii), necesitând astfel o utilizare crescută a glucozei.

Deficite hormonale

Nici cortizolul, nici hormonul de creștere nu sunt esențiali în prevenția hipoglicemiei, cel puțin la adulți. Cu toate acestea, hipoglicemia poate să apară după post prelungit la pacienții cu insuficiență suprarenaliană primară (boala Addison) sau hipopituitarism. Anorexia și scăderea ponderală sunt caracteristici tipice ale deficienței cronice de cortizol și, cel mai probabil, determină depleție de glicogen. Deficitul de cortizol este asociat cu o gluconeogeneză scăzută și niveluri scăzute ale precursorilor gluconeogenezei, sugerând faptul că limitarea substratului gluconeogenezei împreună cu depleția de glicogen reprezintă cauza hipoglicemiei. Deficitul hormonului de creștere poate determina hipoglicemie la copiii mici. Adițional postului prelungit, ratele mari de utilizare a glucozei (de exemplu, în timpul exercițiilor sau al sarcinii) sau ratele mici de producere a glucozei (de exemplu, după consumul de alcool) pot precipita hipoglicemia la adulții cu hipopituitarism nerecunoscut anterior.

Hipoglicemia nu este o caracteristică a unei stări de deficit de epinefrină care rezultă în urma suprarenalectomiei bilaterale, atunci când substituția glucocorticoidă se face adecvat, și nici nu apare în timpul blocajului adrenergic realizat farmacologic, atunci când alte sisteme glucoreglatoare sunt intacte. Deficitul combinat de epinefrină și glucagon joacă un rol cheie în patogeneza hipoglicemiei iatrogene la pacienții cu diabet prin deficit de insulină, așa cum s-a discutat mai devreme. Altfel, deficitul acestor hormoni nu este de obicei luat în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al unei afecțiuni hipoglicemice.

Tumorile altor celule decât celulele β

Hipoglicemia după post alimentar, denumită frecvent și hipoglicemie determinată de tumorile altor celule decât

cele ale celulelor β, apare ocazional la pacienții cu tumori mezenchimale sau epiteliale mari (de exemplu, hepatoame, carcinoame suprarenaliene, carcinoid). Patternul cinetic al glucozei se aseamănă cu acela al hiperinsulinismului (vezi secțiunea următoare), dar în acest caz secreția insulinei este inhibată adecvat în timpul hipoglicemiei. În cele mai multe cazuri, hipoglicemia este cauzată de supraproducția unei forme de factor de creștere insulin-like II incomplet procesat („IGF-II mare") care nu formează complexe cu proteinele de legare circulante și, astfel, are acces mai rapid la țesuturile țintă. Tumorile sunt de obicei evidente clinic, raporturile IGF-II la IGF-I sunt mari și nivelul de IGF-II liber [și nivelul de pro-IGF-II (E1-21)] sunt crescute. Chirurgia curativă este rareori posibilă, dar reducerea dimensiunilor tumorii poate ameliora hipoglicemia. S-a raportat, de asemenea, că terapia cu glucocorticoizi, hormoni de creștere sau ambele ameliorează hipoglicemia. Rareori, a fost raportată și hipoglicemia atribuită producției ectopice de IGF-I.

Hiperinsulinismul endogen

Hipoglicemia cauzată de hiperinsulinismul endogen poate fi determinată de: (1) o afecțiune primară a celulelor beta, tipic, o tumoră a celulelor beta (insulinom), uneori insulinoame multiple sau o afecțiune funcțională a celulelor beta cu hipertrofia acestora sau hiperplazie; (2) un anticorp împotriva insulinei sau a receptorului pentru insulină; (3) un secretagog al celulelor beta precum sulfonilureicele; sau (4) probabil secreție ectopică de insulină printre alte mecanisme foarte rare. Niciuna dintre aceste cauze nu este frecventă.

Caracteristica fiziopatologică fundamentală a hiperinsulinismului endogen, determinat de o afecțiune primară a celulelor beta sau de un secretagog de insulină, este insuficiența secreției de insulină de a scădea la niveluri foarte joase în timpul hipoglicemiei. Acest lucru este evaluat prin măsurarea insulinei plasmatice, a peptidului C (peptidul de legătură care este clivat din proinsulină pentru a produce insulină), proinsulina și concentrația de glucoză din timpul hipoglicemiei. Nivelurile de insulină, peptid-C și proinsulină pot să nu fie mari, comparativ cu glicemia normală; sunt foarte crescute în condițiile unei glicemii scăzute. Rezultatele importante pentru diagnostic sunt o concentrație plasmatică de insulină ≥ 3 μU/mL (≥ 18 pmol/L), o concentrație plasmatică a peptidului-C ≥ 0.6 ng/mL (≥0,2 nmol/L) și o concentrație plasmatică a proinsulinei ≥ 5,0 pmol/L atunci când concentrația plasmatică a glucozei este < 55mg/dL (< 3 mmol/L) cu simptome de hipoglicemie. O concentrație plasmatică scăzută a β-hidroxibutiratului (≤ 2,7 mmol/L) și o creștere a glucozei plasmatice de > 25 mg/dL (1,4 mmol/L) după administrarea intravenoasă de glucagon (1 mg) indică o acțiune crescută a insulinei (sau a factorului de creștere insulin-like).

Strategia de diagnostic implică obținerea valorilor concentrațiilor glucozei plasmatice, ale insulinei, peptidului-C, proinsulinei și ale β-hidroxibutiratului – și realizarea unui screening pentru agenți hipoglicemici orali circulanți – în timpul unui episod de hipoglicemie și evaluarea simptomelor în timpul episodului, precum și căutarea unei rezoluții după corectarea hipoglicemiei, printr-o injecție intravenoasă cu glucagon (de exemplu, pentru a documenta triada lui Whipple). Această abordare este de încredere dacă pacientul este hipoglicemic în timpul evaluării. Având în vedere că afecțiunile de tip hiperinsulinemie endogenă determină de obicei, dar nu invariabil, hipoglicemie după post alimentar, un episod diagnostic se poate dezvolta după un post alimentar relativ scurt la un pacient externat. Realizarea unor analize seriate la un pacient internat după un post alimentar diagnostic de 72 de ore sau după un prânz mixt este mai dificilă. O alternativă este de a oferi pacienților o listă detaliată a determinărilor necesare și de a-i ruga să se prezinte la camera de gardă cu lista în timpul unui episod simptomatic. Evident, concentrația plasmatică de glucoză în timpul unui episod simptomatic indică faptul că simptomele nu sunt rezultatul hipoglicemiei.

Un insulinom, o tumoră a celulelor beta pancreatice care secretă insulină, este prototipul cauzei de hiperinsulinism endogen și, deci, trebuie căutat la pacienții cu sindrom clinic. Oricum, insulinomul nu este singura cauză de hiperinsulinism endogen. Unii pacienți cu hipoglicemie după post alimentar, determinată de hiperinsulinismul endogen, au o implicare difuză a celulelor insulare cu hipertrofia celulelor beta și uneori hiperplazia acestora. Acest model este cunoscut ca nesidioblastoză, deși găsirea celulelor beta care înmuguresc de la nivelul ductelor nu este mereu posibilă. Alți pacienți au un model asemănător al insulelor, dar au hipoglicemie postprandială, o afecțiune denumită hipoglicemie pancreatică nedeterminată de un insulinom. Hipoglicemia postprandială după un bypass gastric antrenează, de asemenea, o implicare difuză a insulelor celulare și hiperinsulinism endogen. Cel mai des urmează bypassului gastric Roux en Y. Unii au sugerat că răspunsul exagerat al GLP-1 la prânzuri determină hiperinsulinemia și hipoglicemia, dar patogeneza nu a fost clar stabilită. Dacă tratamentele medicale, precum un inhibitor de α-glucozidază sau octreotid, eșuează, atunci poate fi necesară pancreatectomia parțială. Hipoglicemia autoimună include acele hipoglicemii cauzate de anticorpi împotriva insulinei, care disociază gradat, ducând astfel la hipoglicemie târzie postprandială. O alternativă este un anticorp împotriva receptorului de insulină care poate funcționa ca agonist. Prezența unui secretagog de insulină, precum sulfonilureea sau glinidina, determină un model clinic și biochimic similar cu cel al unui insulinom, dar poate fi diferențiat de prezența secretagogului circulant. În sfârșit, fenomene foarte rare includ secreția ectopică de insulină, o modificare a funcției receptorului pentru insulină printr-o mutație și hiperinsulinemia indusă de exerciții fizice.

Insulinoamele sunt rare – incidența anuală este estimată la 1 la 250 000 –, dar pentru că mai mult de 90% sunt benigne, reprezintă o cauză tratabilă a unei hipoglicemii potențial fatale. Vârsta medie de prezentare este de 50 de ani la cazurile sporadice, dar de obicei pacienții se prezintă în a treia decadă de vârstă, când este o componentă a neoplaziei

endocrine multiple tip I (Cap. 23). Mai mult de 99% dintre insulinoame se află localizate în parenchimul pancreatic și de obicei sunt mici (90% < 2,0 cm). Astfel, atrag atenția din punct de vedere clinic din cauza hipoglicemiei mai mult decât a efectului de masă. CT sau RMN determină aproximativ 70-80% dintre insulinoame. Aceste metode determină metastaze la aproximativ 10% dintre pacienții cu insulinom malign. Ecografia transabdominală va identifica frecvent insulinoamele, iar ecografia endoscopică are o sensibilitate de aproximativ 90%. Scintigrafia receptorilor de somatostatină se pare că identifică insulinoamele la jumătate dintre pacienți. Injecțiile arteriale pancreatice selective de calciu, cu scopul de a realiza o creștere precisă a nivelurilor de insulină în venele hepatice, localizează insulinoamele cu o mare sensibilitate, dar această metodă invazivă este rareori necesară, cu excepția cazurilor de confirmare a hiperinsulinismului endogen în afecțiunile difuze ale insulelor celulare. Ecografia pancreatică intraoperatorie localizează aproape invariabil insulinoamele care nu au fost palpate de către chirurg. Rezecția chirurgicală a unui insulinom unic este în general curativă. Diazoxidul, care inhibă secreția de insulină sau analogul de somatostatină, octreotid, pot fi folosite pentru tratamentul hipoglicemiei la pacienții cu tumori nerezecabile; everolimus, un inhibitor al mTOR (ținta mamiferă a rapamicinei) pare a fi promițător.

HIPOGLICEMIA ACCIDENTALĂ, MASCATĂ SAU INTENȚIONALĂ

Ingestia accidentală a unui secretagog de insulină (de exemplu, rezultatul unei erori din partea farmaciei sau alte erori medicale) sau administrarea de insulină pot exista. Hipoglicemia artificială, determinată de administrarea clandestină sau chiar intențională de insulină sau de secretagog de insulină, are multe caracteristici clinice și de laborator în comun cu insulinomul. Este mai frecventă printre angajații sistemului de sănătate, pacienții cu diabet zaharat sau rudele acestora și la persoanele cu un istoric de alte boli nereale. Oricum, trebuie luată în considerare la toți pacienții evaluați pentru hipoglicemie de cauză obscură. Ingestia unui secretagog de insulină determină hipoglicemie cu niveluri crescute de peptid-C, pe când insulina exogenă determină hipoglicemie cu niveluri joase de peptid-C, ceea ce reflectă supresia secreției de insulină.

Erori de analiză în măsurarea concentrațiilor plasmatice de glucoză sunt rare. Pe de altă parte, aparatele de control al glicemiei, utilizate pentru ghidarea tratamentului diabetului, nu sunt instrumente cantitative, mai ales în ceea ce privește nivelurile joase ale glicemiei, și de aceea nu ar trebui folosite pentru diagnosticul definitiv al hipoglicemiei. Chiar și printr-o metodă cantitativă, concentrațiile scăzute de glucoză pot fi artefacte; de exemplu, rezultatul unui metabolism continuu al glucozei la nivelul elementelor formate ale sângelui *ex vivo*, mai ales în prezența leucocitozei, a eritrocitozei sau a trombocitozei sau dacă separarea serului de elementele formate este întârziată (pseudohipoglicemie).

ABORDAREA PACIENTULUI Hipoglicemia

Pe lângă recunoașterea și documentarea hipoglicemiei, și adesea un tratament urgent, diagnosticarea mecanismului hipoglicemiei este esențială pentru alegerea unui tratament care previne sau cel puțin minimizează hipoglicemia recurentă.

RECUNOAȘTEREA ȘI DOCUMENTAREA Hipoglicemia este suspectată la pacienții cu simptome tipice, în prezența confuziei, a stării de conștiență alterată sau a convulsiilor sau într-un cadru critic în care se știe că hipoglicemia poate să apară. Trebuie recoltat sânge atunci când este posibil, înaintea administrării glucozei, pentru a permite documentarea unei concentrații plasmatice scăzute de glucoză. Documentarea care demonstrează hipoglicemia necesită întrunirea caracteristicilor triadei lui Whipple. Astfel, momentul ideal pentru a măsura nivelul plasmatic de glucoză este în timpul unui episod simptomatic. Un nivel normal de glucoză exclude hipoglicemia ca etiologie a simptomelor. Un nivel scăzut de glucoză confirmă faptul că hipoglicemia este cauza simptomelor. Atunci când cauza episodului hipoglicemic este obscură, trebuie făcute determinări adiționale, precum nivelul plasmatic de insulină, peptid-C, proinsulină și β-hidroxibutirat, cât și screening pentru agenți hipoglicemianți orali circulanți, atât timp cât nivelul glucozei este scăzut și înainte de tratament, iar simptomele trebuie evaluate înainte și după ce concentrația plasmatică a glucozei este crescută.

Când istoricul sugerează hipoglicemie în antecedente și nu este evident niciun mecanism potențial, strategia de diagnostic este reprezentată de măsurarea acestor constante și evaluarea pentru triada lui Whipple în timpul și după un episod de hipoglicemie. Pe de altă parte, atâta vreme cât nu poate fi ignorată, o concentrație plasmatică de glucoză clar scăzută, măsurată la un pacient fără simptomele corespunzătoare ridică posibilitatea unui artefact (pseudohipoglicemie).

DIAGNOSTICUL MECANISMULUI HIPOGLICEMIEI La un pacient cu hipoglicemie documentată, un mecanism plauzibil al acesteia poate fi adesea dedus din istoric, examen fizic și date de laborator disponibile (Tabelul 20-1). Medicamentele, în special cele folosite pentru tratamentul diabetului, sau alcoolul trebuie primele luate în considerare, chiar în absența utilizării cunoscute a vreunui medicament relevant, având în vedere posibilitatea administrării clandestine, accidentale sau intenționale a medicamentului. Alte considerente includ dovada unei boli grave relevante, mai rar un deficit hormonal și foarte rar o tumoră, alta decât cea a celulelor beta, care poate fi cercetată din punct de vedere diagnostic. În absența unuia dintre aceste mecanisme, la un individ care de altfel pare să fie sănătos, trebuie luat în considerare hiperinsulinismul endogen și începute

determinările şi evaluările simptomelor în timpul hipoglicemiei spontane sau în condiţiile care pot provoca o hipoglicemie.

TRATAMENT DE URGENȚĂ Tratamentul oral cu tablete de glucoză sau lichide, bomboane sau alimente care conțin glucoză, este recomandat dacă pacientul este capabil şi doreşte să le consume. O doză inițială rezonabilă este de 20 g de glucoză. Dacă pacientul nu este capabil sau nu doreşte să primească carbohidraţi oral din cauza neuroglicopeniei, atunci este necesară terapia parenterală. Se administrează glucoză intravenos (25 g), urmată de o perfuzie de glucoză ghidată de determinări seriate ale glicemiei. Dacă terapia intravenoasă nu este practicabilă, poate fi folosit glucagonul subcutanat sau intramuscular (1,0 mg la adulți), mai ales la pacienții cu DZT1. Deoarece acționează prin stimularea glicogenolizei, glucagonul este ineficient la indivizii cu depleție de glicogen (de exemplu, cei cu hipoglicemie indusă de alcool). De asemenea, stimulează secreția de insulină şi, astfel, este mai puțin folositor la DZT2. Aceste tratamente cresc concentrația plasmatică de glucoză doar tranzitoriu, iar pacienții ar trebui sfătuiți să mănânce pe cât de repede posibil, pentru a umple depozitele de glicogen.

PREVENȚIA HIPOGLICEMIEI RECURENTE Prevenția hipoglicemiei recurente necesită înțelegerea mecanismului hipoglicemiei. Medicamentele care provoacă o funcționalitate neregulată pot fi administrate discontinuu sau dozele pot fi reduse. Hipoglicemia provocată de sulfonilureice poate persista câteva ore sau chiar zile. Bolile severe subiacente pot fi adesea tratate. Cortizolul şi hormonul de creştere pot fi substituiți dacă sunt deficitari. Reducerea chirurgicală, radioterapeutică sau chimioterapică a altor tumori decât cele ale celulelor beta poate ameliora hipoglicemia, chiar dacă tumora nu poate fi vindecată; administrarea de glucocorticoizi sau de hormoni de creştere poate, de asemenea, să reducă episoadele de hipoglicemie la aceşti pacienți. Rezecția chirurgicală a unui insulinom este curativă; terapia medicamentoasă cu diazoxid sau octreotid poate fi folosită dacă rezecția nu este posibilă, dar poate fi folosită și la pacienții cu afecțiuni netumorale ale celulelor insulare, la care poate fi necesară pancreatectomia parțială. Tratamentul hipoglicemiei autoimune (de exemplu, cu glucocorticoizi sau medicamente imunosupresoare) este problematic, dar afecțiunile sunt uneori autolimitante. Eşecul acestor tratamente duce la necesitatea alimentării frecvente şi la evitarea postului alimentar. Administrarea amidonului de porumb negătit la culcare sau chiar o infuzie intragastrică de glucoză peste noapte poate fi necesară la unii pacienți.



CAPITOLUL 21
TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPOPROTEIC

Daniel J. Rader ■ Helen H. Hobbs

Lipoproteinele sunt complexe de lipide și de proteine esențiale pentru transportul colesterolului, al trigliceridelor și al vitaminelor liposolubile. Demonstrarea faptului că terapiile de scădere a nivelului lipidelor reduc semnificativ complicațiile clinice ale bolii cardiovasculare aterosclerotice (ASCVD) a adus diagnosticul și tratamentul acestor boli în sfera medicului internist. Numărul indivizilor candidați pentru tratament hipolipidemiant este în continuă creștere. Dezvoltarea este sigură, efectivă și agenții bine tolerați farmacologic au crescut semnificativ arsenalul terapeutic disponibil medicului pentru tratamentul bolilor metabolismului lipidic. Așadar, diagnosticul corect și tratamentul adecvat al afecțiunilor lipoproteice sunt extrem de importante în practica medicală. Acest capitol va trece în revistă fiziologia lipoproteinelor, fiziopatologia bolilor primare (ereditare) ale metabolismului lipoproteic, bolile și factorii de mediu care duc la boli secundare ale metabolismului lipoproteic și abordările practice pentru diagnosticul și managementul lor.

METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR

CLASIFICAREA ȘI COMPOZIȚIA LIPOPROTEINELOR

Lipoproteinele sunt complexe macromoleculare care transportă lipidele hidrofobe (mai ales trigliceridele, colesterolul și vitaminele liposolubile) prin lichidele corporale (plasmă, lichid interstițial și limfă) de la și spre țesuturi. Lipoproteinele joacă un rol esențial în absorbția colesterolului, a acizilor grași cu lanț lung și a vitaminelor liposolubile din alimente, transportul trigliceridelor, al colesterolului și al vitaminelor liposolubile de la ficat către țesuturile periferice și transportul colesterolului de la țesuturile periferice către ficat.

Lipoproteinele conțin un nucleu de lipide hidrofobe (trigliceride și esteri de colesterol) înconjurat de lipide hidrofile (fosfolipide, colesterol neesterificat) și proteine care interacționează cu lichidele corporale. Lipoproteinele din plasmă se împart în cinci mari clase pe baza densității lor relative (Fig. 21-1 și Tabelul 21-1): chilomicroni, lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL), lipoproteine cu densitate intermediară (IDL), lipoproteine cu densitate scăzută (LDL) și lipoproteine cu densitate înaltă (HDL). Fiecare clasă de lipoproteine cuprinde o familie de particule care variază ușor în densitate, dimensiune și compoziție proteică. Densitatea lipoproteinelor este determinată de cantitatea de lipid per particulă. HDL este cea mai mică și cea mai densă lipoproteină, în timp ce chilomicronii și VLDL sunt cele mai mari și mai puțin dense particule lipoproteice. Majoritatea trigliceridelor plasmatice sunt transportate în chilomicroni sau VLDL, iar cea mai mare parte a colesterolului plasmatic este transportată sub formă de esteri de colesterol în LDL și HDL.

Proteinele asociate cu lipoproteinele, denumite *apolipoproteine* (Tabelul 21-2), sunt necesare asamblării, structurii și funcționării lipoproteinelor. Apolipoproteinele activează enzime importante ale metabolismului lipoproteic și

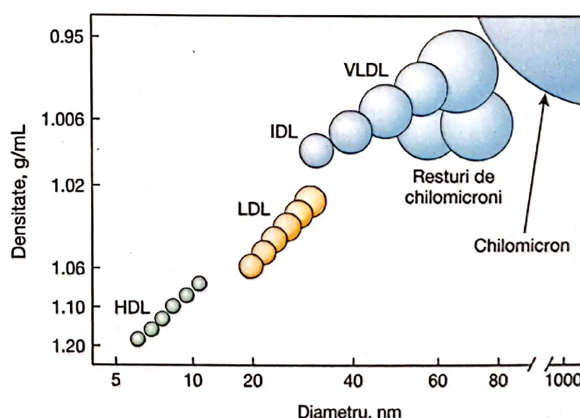


FIGURA 21-1
Densitatea și distribuția pe mărime a claselor principale de particule lipoproteice. Lipoproteinele sunt clasificate după densitate și mărime, care sunt invers proporționale. HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte joasă.

TABELUL 21-1

PRINCIPALELE CLASE DE LIPOPROTEINE

LIPOPROTEINE	Densitate, g/mL[a]	DIMENSIUNE, nm[b]	MOBILITATE ELECTROFORETICĂ[c]	APOLIPOPROTEINE MAJORE	APOLIPOPROTEINE ALTELE	ALȚI CONSITUENȚI
Chilomicroni	0,930	75–1200	Origine	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III, E	Esteri retinil
Resturi de chilomicroni	0,930–1,006	30–80	Lent pre-β	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III, E	Esteri retinil
VLDL	0,930–1,006	30–80	Pre-β	ApoB-100	A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Vitamina E
IDL	1,006–1,019	25–35	Lent pre-β	ApoB-100	C-I, C-II, C-III, E	Vitamina E
LDL	1,019–1,063	18–25	β	ApoB-100		Vitamina E
HDL	1,063–1,210	5–12	α	ApoA-I	A-II, A-IV, A-V, C-III, E	LCAT, CETP paroxonaza
Lp(a)	1,050–1,120	25	Pre-β	ApoB-1 00	Apo(a)	

[a] Densitatea particulelor este determinată prin ultracentrifugare.
[b] Mărimea particulei se determină prin electroforeza în gel.
[c] Mobilitatea electroforetică a particulei prin electroforeză pe gel agar reflectă mărimea și modificările de suprafață ale particulei, în care β este poziția LDL, iar α este poziția HDL.
Notă: toate clasele de lipoproteine conțin fosfolipide, colesterol esterificat și neesterificat și trigliceride în grade variate.
Abrevieri: CETP, proteina de transfer a esterului colesteril; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; IDL, lipoproteine cu densitate intermediară; LCAT, lecitin-colesterol aciltransferaza; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; Lp(a) lipoproteina A; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte joasă.

acționează ca liganzi pentru receptorii de suprafață celulari. ApoA-I, care este sintetizată la nivel hepatic și intestinal, se găsește pe toate particulele HDL. ApoA-II este a doua HDL apolipoproteină ca abundență și este prezentă pe aproximativ două treimi dintre particulele HDL. ApoB este proteina structurală majoră a chilomicronilor, a VLDL, a IDL și a LDL; o moleculă de apoB, fie apoB-48 (chilomicron), fie apoB-100 (VLDL, IDL sau LDL), este prezentă pe fiecare particulă lipoproteică. Ficatul uman sintetizează apoB-100, iar intestinul - apoB-48, care este derivat din aceeași genă prin editarea ARNm. ApoE este prezentă în mai multe copii pe chilomicroni, VLDL și IDL și joacă un rol critic în metabolismul și în clearance-ul particulelor bogate în trigliceride. Trei apolipoproteine ale

TABELUL 21-2

PRINCIPALELE APOLIPOPROTEINE

APOLIPOPROTEINE	SURSĂ PRIMARĂ	ASOCIERE LIPOPROTEICĂ	FUNCȚIE
ApoA-I	Intestin, ficat	HDL, chilomicroni	Proteină structurală pentru HDL Activează LCAT
ApoA-II	Ficat	HDL, chilomicroni	Proteină structurală pentru HDL
ApoA-IV	Intestin	HDL, chilomicroni	Necunoscută
ApoA-V	Ficat	VLDL, chilomicroni	Promovează lipoliza trigliceridelor mediată de LPL
Apo(a)	Ficat	Lp(a)	Necunoscută
ApoB-48	Intestin	Chilomicroni	Proteină structurală pentru chilomicroni
ApoB-100	Ficat	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteină structurală pentru VLDL, LDL, IDL, Lp(a) Ligand pentru receptorul LDL
ApoC-I	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Necunoscută
ApoC-II	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Cofactor for LPL
ApoC-III	Ficat	Chilomicroni, VLDL, HDL	Inhibă lipoproteinele legate de receptori
ApoE	Ficat	Resturi de chilomicroni, IDL, HDL	Ligand pentru legarea de receptorul LDL
ApoH	Ficat	Chilomicroni, VLDL, LDL, HDL	B_2 glicroproteina I
ApoJ	Ficat	HDL	Necunoscută
ApoL	Necunoscut	HDL	Necunoscută
ApoM	Ficat	HDL	Necunoscută

Abrevieri: HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; IDL, lipoproteine cu densitate medie; LCAT, lecitin-colesterol aciltransferaza; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; Lp(a), lipoproteina A; LPL, lipoprotein-lipaza; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte joasă.

seriei C (apoC-I, apoC-II și apoC-III) participă, de asemenea, în metabolismul lipoproteinelor bogate în trigliceride. ApoB este singura apolipoproteină majoră care nu se transferă între particulele lipoproteice. O parte dintre apolipoproteinele importante sunt listate în Tabelul 21-2.

TRANSPORTUL LIPIDELOR DIN DIETĂ (CALEA EXOGENĂ)

Calea exogenă de metabolism lipoproteic permite transportul eficient al lipidelor din dietă (**Fig. 21-2**). Trigliceridele din dietă sunt hidrolizate prin lipaze la nivelul lumenului intestinal și emulsificate cu acizi biliari, formând micelii. Colesterolul din dietă, acizii grași și vitaminele liposolubile sunt absorbite în intestinul subțire proximal. Colesterolul și retinolul sunt esterificați (prin adaosul unui acid gras) în enterocit pentru a forma esterii de colesteril și esterii retinil. Acizii grași cu lanț mai lung (> 12 atomi de carbon) sunt încorporați în trigliceride și ambalate cu apoB-48, esteri colesteril, esteri retinil, fosfolipide și colesterol, formând chilomicronii. Chilomicronii care iau naștere sunt secretați în limfa intestinală și eliberați prin ductul toracic direct în circulația sistemică, unde sunt procesați pe larg de către țesuturile periferice înainte de a ajunge la ficat. Particulele întâlnesc lipoprotein-lipaza (LPL), care este ancorată la proteina de ancorare a glicozil-fosfatidilinozitol, GPIHBP1, ce se leagă de suprafețele endoteliale ale capilarelor din țesutul adipos, inimă și mușchi scheletic (Fig. 21-2). Trigliceridele din chilomicroni sunt hidrolizați de LPL și acizii grași liberi sunt eliberați. ApoC-II, care este transferată chilomicronilor circulanți de la HDL, acționează ca un cofactor necesar LPL în această reacție. Acizii grași liberi eliberați sunt preluați de miocitele sau adipocitele învecinate și fie sunt oxidați pentru a genera energie, fie sunt reesterificați și depozitați ca trigliceride. O parte dintre acizii grași liberi eliberați leagă albumina înainte de a intra în celule și sunt transportați la alte țesuturi, în special la ficat. Particula de chilomicron se reduce progresiv în dimensiune pe măsură ce miezul hidrofobic este hidrolizat și lipidele hidrofile (colesterol și fosfolipide) și apolipoproteinele de pe suprafața ei sunt transferate la HDL, creând resturile de chilomicroni. Acestea sunt îndepărtate rapid din circulație de către ficat printr-un proces care necesită apoE ca ligand pentru receptorii din ficat.

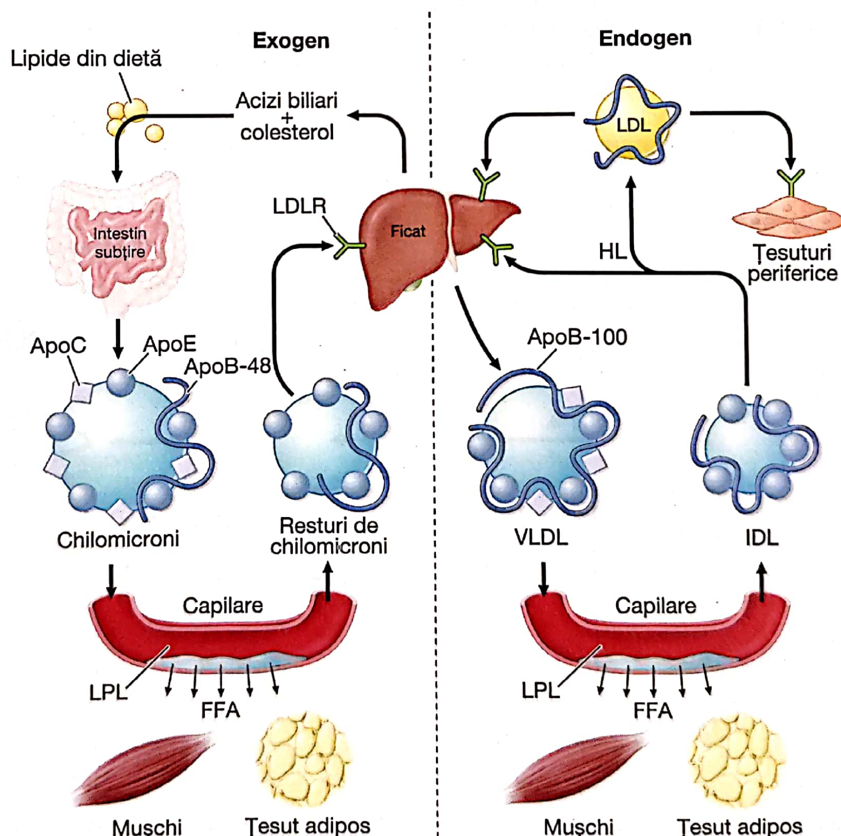


FIGURA 21-2
Căile exogenă și endogenă ale metabolismului lipoproteic. Calea exogenă transportă lipidele din dietă către periferie și ficat. Calea endogenă transportă lipidele hepatice către periferie. FFA, acid gras liber; HL, lipaza hepatică; IDL, lipoproteină cu densitate medie; LDL, lipoproteină cu densitate joasă; LDLR, receptorul lipoproteinei cu densitate joasă; LPL, lipoprotein-lipaza; VLDL, lipoproteină cu densitate foarte joasă.

Consecutiv, puțini chilomicroni – dacă și aceia – sau resturi de chilomicroni sunt prezenți în sânge după un post de 12 ore, cu excepția pacienților cu boli ale metabolismului chilomicronilor.

TRANSPORTUL LIPIDELOR HEPATICE (CALEA ENDOGENĂ)

Calea endogenă a metabolismului lipoproteic se referă la secreția de lipoproteine care conțin apoB de la ficat și metabolismul acestor particule bogate în trigliceride în țesuturile periferice (Fig. 21-2). Particulele VLDL se aseamănă cu chilomicronii în ceea ce privește compoziția proteică, dar conțin apoB-100 și nu apoB-48 și au un raport mai mare cholesterol/trigliceride (aproximativ 1 mg de colesterol la fiecare 5 mg de trigliceride). Trigliceridele din VLDL sunt derivate predominant din esterificarea acizilor grași cu lanț lung din ficat. Împachetarea trigliceridelor hepatice cu alte componente majore ale particulelor VLDL care iau naștere (apoB-100, esteri colesteril, fosfolipide și vitamina E) necesită acțiunea enzimei proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor (MTP). După secreția în plasmă, VLDL acumulează multiple copii de apoE și de apolipoproteine ale seriei C prin transfer de la HDL. La fel ca la chilomicroni, trigliceridele VLDL sunt hidrolizate de LPL, special în mușchi, inimă și țesut adipos. După ce rămășițele de VLDL disociază de la LPL, se numesc IDL, care conțin aproximativ aceleași cantități de colesterol și trigliceride. Ficatul îndepărtează aproximativ 40-60% din IDL prin endocitoza mediată de receptorul LDL prin legare la apoE. Restul de IDL este remodelat de lipaza hepatică (HL) pentru a forma LDL. În timpul acestui proces, majoritatea trigliceridelor din particulă sunt hidrolizate și toate apolipoproteinele, cu excepția apoB-100, sunt transferate la alte lipoproteine. Colesterolul din LDL reprezintă mai mult de jumătate din colesterolul plasmatic al celor mai mulți indivizi. Aproximativ 70% din LDL-ul circulant este curățat prin endocitoză mediată de receptorul LDL la nivel hepatic. *Lipoprotein*(a) [Lp(a)] este o lipoproteină asemănătoare LDL în compoziție lipidică și proteică, dar conține o proteină suplimentară numită *apolipoproteina*(a) [apo(a)]. Apo(a) este sintetizată la nivel hepatic și legată de apoB-100 prin legături disulfurice. Locul principal de clearance al Lp(a) este ficatul, dar calea de absorbție este necunoscută.

METABOLISMUL HDL ȘI TRANSPORTUL INVERS AL COLESTEROLULUI

Toate celulele nucleate sintetizează colesterol, dar doar hepatocitele și enterocitele pot excreta eficient colesterol din corp, fie în bilă, fie în lumenul intestinal. La nivel hepatic, colesterolul este secretat în bilă, fie direct, fie după conversie

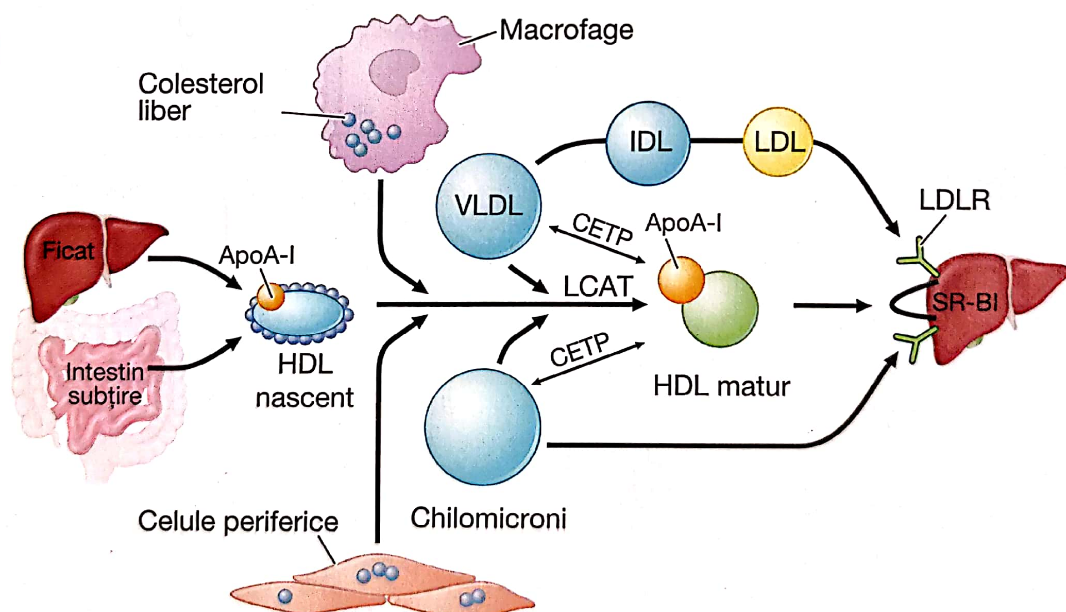


FIGURA 21-3
Metabolismul HDL și transportul invers al colesterolului. Această cale transportă excesul de colesterol din periferie înapoi la ficat pentru excreția în bilă. Ficatul și intestinul produc HDL nascente. Colesterolul liber provine din macrofage și din alte celule periferice și este esterificat de LCAT, formând HDL mature. Colesterolul HDL poate fi dus selectiv la ficat prin SR-B1 (scavenger receptor de clasă B1). Alternativ, esterul colesteril HDL poate fi transferat de CETP de la HDL către VLDL și chilomicroni, care apoi pot fi receptați de ficat. CETP, proteina de transfer a esterului colesteril; HDL, lipoproteină cu densitate înaltă; IDL, lipoproteină cu densitate medie; LCAT, lecitin-colesterol aciltransferaza; LDL, lipoproteină cu densitate joasă; LDLR, receptorul lipoproteinei cu densitate joasă; VLDL, lipoproteină cu densitate foarte joasă.

la acizi biliari. Colesterolul din celulele periferice este transportat de la membranele plasmatice ale celulelor periferice la ficat și intestin printr-un proces denumit „transport invers al colesterolului", care este facilitat de HDL(Fig. 21-3).

Particulele HDL care iau naștere sunt sintetizate de intestin și de ficat. Nou secretata apoA-I acumulează rapid fosfolipide și colesterol neesterificat de la locul său de sinteză (intestin sau ficat) prin eflux promovat de proteina membranară A1, caseta de legare a ATP (ABCA1). Acest proces duce la formarea de particule discoidale de HDL, care apoi recrutează colesterol neesterificat suplimentar din periferie. În cadrul particulei HDL, colesterolul este esterificat prin lecitin-colesterol-aciltransferaza (LCAT), o enzimă plasmatică asociată HDL și esterii colesteril mai hidrofobi se deplasează spre miezul particulei HDL. Pe măsură ce HDL câștigă mai mult ester colesteril devine sferic, iar apolipoproteinele suplimentare și lipidele sunt transferate la particule de pe suprafețele chilomicronilor și ale VLDL în cursul lipolizei.

HDL colesterolul este transportat la hepatocite fie printr-o cale directă, fie prin una indirectă. Esterii de HDL colesteril pot fi transferați lipoproteinelor care conțin apoB în schimbarea trigliceridelor de către proteina de transfer a esterului colesteril (CETP). Esterii colesteril sunt apoi îndepărtați din circulație prin endocitoza mediată de receptorul LDL. HDL colesterolul poate fi preluat direct de hepatocite via clasa B1 de receptor gunoier (SR-B1), un receptor de suprafață celulară care mediază transferul selectiv al lipidelor la celule.

Particulele HDL trec printr-o remodelare extinsă în compartimentul plasmatic printr-o varietate de proteine de transfer lipidic și lipaze. Proteina de transfer al fosfolipidelor (PLTP) are efectul net de transferare a fosfolipidelor de la alte lipoproteine la HDL sau între alte clase diferite de particule HDL. După schimbul lipidic mediat de CETP și de PLTP, HDL îmbogățit în trigliceride devine un substrat mult mai bun pentru HL, care hidrolizează trigliceridele și fosfolipidele să genereze particule HDL mai mici. O enzimă legată denumită *lipază endotelială* hidrolizează fosfolipidele HDL, generând particule HDL mai mici, care sunt catabolizate mai repede. Remodelarea HDL influențează metabolismul, funcția și concentrațiile plasmatice ale HDL.

TULBURĂRILE METABOLISMULUI LIPOPROTEIC

Fredrickson și Levy au clasificat hiperlipoproteinemiile în funcție de tipul de particule lipoproteice care se acumulează în sânge (Tip I până la Tip V) (Tabel 21-3). O schemă

TABELUL 21-3

CLASIFICAREA FREDRICKSON A HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

FENOTIP	I	IIA	IIB	III	IV	V
Lipoproteină, crescută	Chilomicroni	LDL	LDL și VLDL	Chilomicroni și resturi VLDL	VLDL	Chilomicroni și VLDL
Trigliceride	↑↑↑	N	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Colesterol (total)	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	N/↑	↑↑
LDL-colesterol	↓	↑↑↑	↑↑	↓	↓	↓
HDL-colesterol	↓↓↓	N/↓	↓	N	↓↓	↓↓↓
Aspectul plasmei	Lactescent	Clar	Clar	Turbid	Turbid	Lactescent
Xantoame	Eruptive	Tendon, tuberos	Absente	Palmare, tubo-eruptive	Absente	Eruptive
Pancreatită	+++	0	0	0	0	+++
Ateroscleroză coronariană	0	+++	+++	+++	+/–	+/–
Ateroscleroză periferică	0	+	+	++	+/–	+/–
Defecte moleculare	LPL și ApoC-II	Receptor LDL, ApoB-100, PCSK9, LDLRAP, ABCG5 și ABCG8		ApoE	ApoA-V	ApoA-V și GPIHBP1
Nomenclatură genetică	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemie	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

Abrevieri: ADH, hipercolesterolemie autozomal dominantă; Apo, apolipoproteină; ARH hipercolesterolemie autozomal recesivă; FCHL, hiperlipidemie familială combinată; FCS, sindromul chilomicronemiei familiale; FDB, deficitul familial de ApoB; FDBL, disbetalipoproteinemia familială; FH, hipercolesterolemie familială; FHTG, hipertrigliceridemie familială; LPL, lipoprotein lipaza; LDLRAP, proteina asociată receptorului LDL; GPIHBP1, proteina de legare a lipoproteinei cu densitate înaltă legată de glicozilfosfatidilinozitol; N, normal.

de clasificare bazată pe etiologia moleculară și pe fiziopatologia afecțiunilor lipoproteice completează acest sistem și formează bazele acestui capitol. Identificarea și caracterizarea genelor responsabile pentru formele genetice de hiperlipidemie au adus informații moleculare importante asupra rolurilor esențiale ale apolipoproteinelor structurale, ale enzimelor și ale receptorilor din metabolismul lipidic (Tabel 21-4).

TULBURĂRILE PRIMARE ALE NIVELURILOR CRESCUTE DE LIPOPROTEINE CARE CONȚIN APOB

O varietate de boli genetice asociază acumulare plasmatică de clase specifice de particule lipoproteice. În general, acestea pot fi divizate în cele care determină un nivel crescut al LDL-colesterolului (LDL-C) cu trigliceride normale și cele care determină o valoare mare a trigliceridelor (Tabel 21-4).

Bolile lipidice asociate cu nivel crescut de LDL-C și trigliceride normale

Hipercolesterolemia familială (FH)

FH este o boală autozomal codominantă caracterizată prin niveluri plasmatice crescute ale LDL-C și trigliceride normale, xantoame tendinoase și ateroscleroză coronariană prematură. FH este determinată de un număr mare de mutații (> 1 000) în gena receptorului de LDL. Are o incidență mai mare în anumite populații, cum ar fi africanii, libanezii creștini și canadienii francezi. Nivelurile crescute ale LDL-C în FH sunt determinate de creșterea producției de LDL de la IDL (deoarece o porțiune de IDL este curățată, în mod normal, de endocitoza mediată de receptorul LDL) și îndepărtarea întârziată a LDL din sânge. Indivizii cu două alele mutante ale receptorului LDL (FH homozigot) au niveluri mult mai mari ale LDL-C decât cele cu o singură alelă mutantă (FH heterozigot).

TABELUL 21-4

HIPERLIPOPROTEINEMII PRIMARE CAUZATE DE O SINGURĂ MUTAȚIE GENICĂ CUNOSCUTĂ

TULBURARE GENETICĂ	DEFECT PROTEIC (GENIC)	LIPOPROTEINE CRESCUTE	EXAMEN CLINIC	TRANSMISIE GENETICĂ	INCIDENȚĂ ESTIMATĂ
Deficiență de lipoprotein-lipază	LPL (*LPL*)	Chilomicroni	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AR	1/1 000 000
Deficiență de apolipoproteină familială C-II	ApoC-II (*APOC2*)	Chilomicroni	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AR	<1/1 000 000
Deficiență de ApoA-V	ApoA-V (*APOA5*)	Chilomicroni, VLDL	Xantoame eruptive, hepatosplenomegalie, pancreatită	AD	<1/1 000 000
Deficiență de GPIHBP1	*GPIHBP1*	Chilomicroni	Xantoame eruptive, pancreatită	AD	<1/1 000 000
Deficiență de lipază hepatică familială	Lipaza hepatică (*LIPC*)	Resturi de VLDL	Pancreatită, boală coronariană	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familială	ApoE (*APOE*)	Chilomicroni și resturi VLDL	Xantoame palmare și tuberoeruptive, boală coronariană, boală vasculară periferică	AR AD	1/10 000
Hipercolesterolemia familială	Receptor LDL (*LDLR*)	LDL	Xantoame tendinoase, boală coronariană	AD	1/500
Defectul familial al apoB-100	ApoB-100 (*APOB*)	LDL	Xantoame tendinoase, boală coronariană	AD	<1/1000
Hipercolesterolemia autozomal dominantă	PCSK9 (*PCSK9*)	LDL	Xantoame tendinoase, boală coronariană	AD	<1/1 000 000
Hipercolesterolemia autozomal recesivă	*LDLRAP*	LDL	Xantoame tendinoase, boală coronariană	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemie	*ABCG5* sau *ABCG8*	LDL	Xantoame tendinoase, boală coronariană	AR	<1/1 000 000

Abrevieri: AD, autozomal dominant; AR, autozomal recesiv; ARH, hipercolesterolemie autozomal recesivă; LDL, lipoproteină cu densitate joasă; LPL, lipaza lipoproteinei; VLDL, lipoproteină cu densitate foarte joasă.

FH homozigotă reprezintă aproximativ 1/1 000 000 de cazuri la nivel mondial. Pacienții cu FH homozigotă pot fi clasificați în unul dintre cele două grupuri, în funcție de cantitatea de activitate a receptorului LDL măsurat în fibroblaștii din piele: pacienții cu < 2% activitate normală a receptorului LDL (receptor negativ) și pacienții cu 2-25% activitate normală a receptorului LDL (receptor defectuos). Majoritatea pacienților cu FH homozigotă prezintă din copilărie xantoame cutanate pe mâini, articulația pumnului, coate, genunchi, călcâie sau fese. Nivelurile colesterolului total sunt, de obicei, > 500 mg/dL, putând depăși 1 000 mg/dL. Complicația cea mai gravă a FH homozigotă este ateroscleroza accelerată, care poate determina chiar moartea copilului. Apare inițial la nivelul rădăcinii aortei, unde poate determina stenoză aortică valvulară sau supravalvulară și se extinde la ostiumul coronarian, care devine stenotic.Copiii cu FH homozigotă adesea dezvoltă ateroscleroză coronariană simptomatică înainte de pubertate; simptomele pot fi atipice, iar moartea subită nu este rară. Netratați, pacienții receptor-negativi cu FH homozigotă rareori supraviețuiesc peste vârsta de 20 de ani; pacienții cu defecte ale receptorului LDL au un prognostic mai bun, dar aproape invariabil dezvoltă boală vasculară aterosclerotică manifestă clinic până la 30 de ani, de multe ori chiar mai devreme. Boala carotidiană sau femurală apare mai târziu în viață și adesea nu este semnificativă clinic.

Trebuie făcut un istoric familial atent, iar nivelurile plasmatice ale lipidelor trebuie măsurate la părinți și la alte rude de gradul întâi ale pacienților cu FH homozigotă. Boala are > 90% penetranță, astfel încât ambii părinți ai pacienților cu FH homozigotă adesea au hipercolesterolemie. Diagnosticul de FH homozigotă poate fi confirmat printr-o biopsie de piele și prin măsurarea activității receptorului LDL în fibroblaștii din piele din cultură, sau prin cuantificarea numărului de receptori LDL de pe suprafața limfocitelor care folosesc tehnologie de sortare. Testele moleculare sunt disponibile și pentru definirea mutațiilor receptorului LDL prin secvență ADN. La anumite populații (de exemplu, africanii și canadienii francezi), mutațiile frecvente pot fi descoperite prin screening direct. Alternativ, întreaga regiune de codare trebuie să fie secvențiată în scopul detectării mutațiilor, deoarece un număr mare de diferite mutații ale receptorului LDL pot determina boala. Dintre mutațiile receptorului LDL, 10-15% sunt deleții mari sau inserții, care pot fi pierdute prin secvențierea ADN de rutină.

Terapia combinată cu un inhibitor de HMG-coA reductază și un al doilea medicament (inhibitor al absorbției colesterolului sau un agent care sechestrează acizii biliari) uneori reduce LDL-C plasmatic la pacienții cu FH homozigotă care au activitate reziduală a receptorului LDL, dar pacienții cu FH homozigotă invariabil necesită terapie suplimentară de scădere a lipidelor. Deoarece ficatul este, cantitativ, cel mai important țesut care îndepărtează LDL circulante prin receptorul LDL, transplantul hepatic este o modalitate eficientă de a scădea nivelurile plasmatice ale LDL-C în această boală. Cu toate acestea, transplantul hepatic asociază riscuri substanțiale, inclusiv necesitatea unei imunosupresii pe termen lung. Actualul tratament de alegere pentru FH homozigoți este afereza LDL (un proces prin care particulele de LDL sunt înlăturate selectiv din circulație), ceea ce poate promova regresia xantoamelor și poate încetini progresia aterosclerozei. Inițierea aferezei LDL trebuie amânată aproximativ 5 ani, cu excepția cazului în care dovezile de boală vasculară aterosclerotică sunt prezente.

FH heterozigotă este cauzată prin moștenirea unei alele mutante a receptorului LDL și apare la aproximativ 1 din 500 de persoane la nivel global, făcând-o cea mai frecventă boală care afectează o singură genă. Se caracterizează prin niveluri plasmatice crescute ale LDL-C (de obicei, 200-400 mg/dL) și niveluri normale ale trigliceridelor. Pacienții cu FH heterozigotă prezintă hipercolesterolemie de la naștere, iar recunoașterea bolii se face prin detectarea hipercolesterolemiei la un screening de rutină, apariția xantoamelor tendinoase sau dezvoltarea ASCVD simptomatice. Deoarece boala se moștenește codominant, un părinte și aproximativ 50% dintre frații pacienților au hipercolesterolemie. Istoricul familial este frecvent pozitiv la ASCVD prematur pe o ramură a familiei. Arcul corneean este frecvent, iar xantoamele tendinoase care implică partea dorsală a mâinilor, coatele, genunchii și în special tendonul lui Ahile apar la aproximativ 75% dintre pacienți. Vârsta de debut a ASCVD este foarte variabilă și depinde de defectul molecular al genei receptorului LDL și de factorii cardiaci de risc coexistenți. FH heterozigotă cu niveluri plasmatice crescute ale LP(a) pare a avea un risc mai mare de complicații cardiovasculare. Bărbații netratați cu FH heterozigotă au aproximativ 50% șanse de a face infarct miocardic până la vârsta de 60 de ani. Deși vârsta de debut a bolii aterosclerotice cardiace este întârziată la femeile cu FH, boala coronariană este semnificativ mai frecventă la femeile cu FH decât în populația feminină generală.

Nu există teste definitive de diagnostic pentru FH heterozigotă. Deși FH heterozigoții tind să aibă niveluri scăzute ale funcției receptorului LDL în fibroblaștii din sânge, există suprapunere semnificativă cu nivelul de activitate al receptorilor LDL în fibroblaștii normali. Testele moleculare sunt disponibile acum pentru identificarea mutațiilor genei receptorului LDL prin secvențiere ADN, dar nu a fost demonstrată utilitatea clinică de evidențiere a mutațiilor. Diagnosticul clinic, de obicei, nu este problematic, dar este esențial să excludem de la început hipotiroidismul, sindromul nefrotic și boala hepatică obstructivă înainte de a începe terapia.

Pacienții cu FH trebuie tratați agresiv pentru a scădea nivelurile plasmatice ale LDL-C. Se recomandă inițierea unei diete sărace în colesterol și grăsimi, dar pacienții cu FH heterozigotă necesită tratament care să le scadă lipidele. Statinele sunt eficiente în FH heterozigotă, dar terapia combinată cu un inhibitor al absorbției colesterolului și/sau un sechestrant de acizi biliari este adesea necesară, în

plus fiind nevoie, uneori, și de acid nicotinic. Pacienții cu FH heterozigotă care nu pot fi controlați adecvat prin terapie combinată sunt candidați pentru afereza LDL.

Deficiența familială de ApoB-100 (FDB)

FDB este o boală ereditară dominantă care seamănă clinic cu FH heterozigotă. Boala este rară în majoritatea populațiilor, cu excepția celor de origine germanică, unde frecvența poate fi de 1 la 1 000 de persoane. FDB este caracterizată prin niveluri mari ale LDL-C plasmatic cu trigliceride normale, xantoame tendinoase și incidență crescută a ASCVD premature. FDB este determinată de mutații ale domeniului de legare al receptorului LDL pentru apoB-100, cel mai frecvent din cauza unei substituții a glutaminei pentru arginină în poziția 3500. Ca o consecință a mutațiilor apoB-100, LDL leagă receptorul LDL cu afinitate redusă, iar LDL este îndepărtat din circulație la o rată scăzută. Pacienții cu FDB nu pot fi diferențiați clinic de pacienții cu FH heterozigotă, deși pacienții cu FDB tind să aibă niveluri plasmatice mai mici ale LDL-C decât FH heterozigoți. Mutația genei apoB-100 poate fi detectată direct, dar diagnosticul genetic nu este încurajat, deoarece managementul recomandat pentru FDB și pentru FH heterozigotă este același.

Hipercolesterolemia autozomal dominantă cauzată de mutațiile PCSK9 (ADH-PCSK9 sau ADH3)

ADH-PCSK9 este o boală rară, autozomal dominantă, rezultată din mutații de tip „câștig de funcție" în subtilisin/kexin proprotein-convertaza tip 9 (PCSK9). PCSK9 este o proteină secretată care se leagă de receptorul LDL, ducând la degradarea acestuia. În mod normal, după ce LDL se leagă de receptor, este internalizat împreună cu acesta. În pH-ul scăzut al endozomului, LDL disociază de pe receptor și revine la suprafața celulei. LDL este cedat lizozomului. Când PCSK9 se leagă de receptor, complexul este internalizat, iar receptorul este redirecționat către lizozom, mai degrabă decât către suprafața celulară. Mutațiile „missense" (cu sens greșit) ale PCSK9 care duc la hipercolesterolemie cresc și activitatea PCSK9. În consecință, numărul de receptori hepatici pentru LDL este redus. Pacienții cu ADH-PCSK9 sunt greu de deosebit clinic de pacienții cu FH. Interesant este că mutațiile de tip „pierdere de funcție" ale PCSK9 duc la o scădere a nivelurilor LDL-C (vezi „Deficiența de PCSK9").

Hipercolesterolemia autozomal recesivă (ARH)

ARH este o boală rară (cu excepția Sardiniei, Italia) din cauza unor mutații ale unei proteine (ARH, denumită și proteină adaptor LDLR, LDLRAP) implicate în endocitoza mediată de receptorul LDL din ficat. În absența LDLRAP, LDL se leagă de receptorul LDL, dar complexul lipoproteină-receptor nu este internalizat. ARH, la fel ca FH homozigotă, se caracterizează prin hipercolesterolemie, xantoame tendinoase și boală coronariană prematură. Nivelurile de LDL-C plasmatic tind să fie intermediare între nivelurile prezente la FH homozigoți și FH heterozigoți, iar boala coronariană de obicei nu este simptomatică până în a treia decadă. Funcția receptorului LDL în fibroblaștii de cultură este normală sau doar puțin redusă în ARH, în timp ce funcția receptorului LDL în limfocite și la nivel hepatic este neglijabilă. Spre deosebire de FH homozigoți, hiperlipidemia răspunde parțial la tratament cu inhibitori de HMG-CoA reductaza, dar acești pacienți de obicei necesită afereza LDL pentru a scădea LDL-C plasmatic la nivelurile recomandate.

Sitosterolemia

Sitosterolemia este altă boală rară, autozomal recesivă care se caracterizează prin hipercolesterolemie severă, xantoame tendinoase și ASCVD prematură. Sitosterolemia se datorează mutațiilor în unul dintre cei doi membri ai familiei de transportori ai casetei de legare a ATP-ului (ABC), ABCG 5 și ABCG8. Aceste gene sunt exprimate în enterocite și în hepatocite. Proteinele heterodimerizează și formează un complex funcțional care pompează steroli de plante, precum sitosterolul și campesterolul, și steroli animali, predominant colesterol, în lumenul intestinal și în bilă. La indivizii normali, < 5% dintre sterolii vegetali din dietă sunt absorbiți la nivelul intestinului subțire proximal și transportați la ficat. Sterolii vegetali absorbiți sunt secretați preferențial în bilă și sunt menținuți la niveluri foarte scăzute. În sitosterolemie absorbția intestinală de steroli este crescută, iar excreția biliară este redusă, ducând la o creștere a nivelurilor plasmatice și tisulare atât ale sterolilor din plante, cât și ale colesterolului.

Încorporarea sterolilor din plante în membranele celulare determină deformarea eritrocitelor și a megatrombocitelor care sunt vizibile pe frotiul de sânge. Episoadele de hemoliză reprezintă un aspect clinic distinct al acestei boli comparativ cu alte forme de hipercolesterolemie.

Sitosterolemia este diagnosticată prin demonstrarea unei creșteri a nivelului plasmatic de sitosterol folosind cromatografia cu gaz. Hipercolesterolemia este neobișnuit de responsivă la reducerea conținutului de colesterol din dietă și afecțiunea trebuie suspectată la indivizii care au o reducere cu > 40% a nivelului de colesterol plasmatic ca urmare a dietei sărace în colesterol. Hipercolesterolemia nu răspunde la inhibitori ai HMG-CoA reductazei, în timp ce sechestranții de acizi biliari și inhibitorii absorbției de colesterol, precum ezetimibul, sunt eficienți în reducerea nivelurilor plasmatice de steroli la acești pacienți.

Hipercolesterolemia poligenică

Această boală este caracterizată prin hipercolesterolemie din cauza creșterii LDL-C cu un nivel plasmatic normal de trigliceride în absența cauzelor secundare de hipercolesterolemie. Nivelurile plasmatice de LDL-C nu sunt, de obicei, la fel de crescute precum sunt în FH și în FDB. Studiile familiale sunt utile în diferențierea hipercolesterolemiei poligenice de bolile care afectează o singură genă

care au fost descrise anterior; 50% dintre rudele de gradul întâi ale pacienților cu FH și FDB sunt hipercolesterolemici, în timp ce < 10% dintre rudele de gradul întâi ale pacienților cu hipercolesterolemie poligenică au hipercolesterolemie. Tratamentul hipercolesterolemiei poligenice este identic celui din alte forme de hipercolesterolemie.

Niveluri plasmatice crescute de lipoprotein(a)

Spre deosebire de alte clase mari de lipoproteine care au o distribuție normală în populație, nivelurile plasmatice de Lp(a) au o distribuție foarte deformată, cu niveluri variind până la de 1 000 de ori. Nivelurile sunt influențate puternic de factori genetici, indivizii de origine africană și sud-asiatică având niveluri mai mari decât cei de origine europeană. Deși a fost bine documentat faptul că nivelurile crescute ale Lp(a) asociază o creștere a ASCVD, scăderea nivelurilor plasmatice de Lp(a) nu a fost demonstrat să reducă riscul cardiovascular.

Boli lipidice care asociază trigliceride crescute

Sindromul chilomicronemiei familiale (Hiperlipoproteinemie tip I; deficit de lipoprotein-lipază și de ApoC-II)

Precum a fost explicat mai sus, LPL este necesar hidrolizei trigliceridelor în chilomicroni și VLDL, iar apoC-II este un cofactor pentru LPL (Fig. 21-2). Deficitul genetic sau inactivitatea oricăreia dintre proteine duce la afectarea lipolizei și la creșteri importante ale chilomicronilor plasmatici. Acești pacienți pot avea și niveluri plasmatice crescute ale VLDL, dar chilomicronemia predomină. Plasma din post este tulbure și dacă este lăsată la 4°C (39,2°F) timp de câteva ore, chilomicronii vor pluti la suprafață și vor forma un supernatant cremos. În aceste boli, denumite *sindroame chilomicronemice familiale*, nivelurile trigliceridelor din post sunt aproape invariabil >1000 mg/dL. Nivelurile colesterolului à jeun sunt, de asemenea, crescute, dar la un nivel mai mic.

Deficitul de LPL se moștenește autozomal recesiv și are o frecvență de aproximativ 1/1 000 000 în populație. Deficitul de ApoC-II este, de asemenea, recesiv în modul de moștenire și este și mai rar decât deficitul LPL. Multiplelel mutații diferite ale genelor LPL și apoC-II dau această boală. Heterozigoții LPL impuși au niveluri plasmatice ale trigliceridelor între normal și ușor spre moderat crescute, în timp ce indivizii heterozigoți pentru mutații ale apoC-II nu au hipertrigliceridemie.

Atât deficitul de LPL, cât și cel de apoC-II se prezintă, de obicei, în copilărie, cu episoade recurente de durere abdominală severă din cauza pancreatitei acute. Examinarea fundului de ochi relevă vase retiniene opalescente (lipemia retinalis). Xantoamele eruptive, care sunt mici papule alb-gălbui, apar adesea aglutinate pe spate, fese și suprafețele extensoare ale membrelor superioare și inferioare. Aceste leziuni cutanate tipic nedureroase pot deveni pruriginoase. Hepatosplenomegalia rezultă din absorbția chilomicronilor circulanți de către celulele reticuloendoteliale din ficat și din splină. Din motive necunoscute, unii pacienți cu chilomicronemie persistentă și pronunțată nu prezintă niciodată pancreatită, xantoame eruptive sau hepatosplenomegalie. Boala coronariană prematură nu este o trăsătură a sindroamelor chilomicronemice familiale.

Diagnosticul deficienței de LDL și de apoC-II se face enzimatic în laboratoarele specializate, prin evaluarea activității lipolitice a trigliceridelor în plasma postheparină. Sângele se prelevează după o injecție i.v. cu heparină pentru a elibera LPL-ul legat endotelial. Activitatea LPL este profund redusă atât în deficitul de LPL, cât și în deficitul de apoC-II; la pacienții cu deficit de apoC-II se realizează normalizare după adaosul de plasmă normală (ceea ce reprezintă o sursă de apoC-II). Secvențierea moleculară de gene poate fi folosită pentru confirmarea diagnosticului.

Intervenția terapeutică principală în sindroamele chilomicronemice familiale este restricția de grăsimi din dietă (până la 15 g/zi) cu suplimente de vitamine liposolubile. Consultarea unui dietetician este esențială în această afecțiune. Suplimentarea calorică cu trigliceride cu lanț mediu, care se absorb direct în circulația portală, poate fi folositoare, dar poate fi asociată fibrozei hepatice dacă se folosește pe perioade prelungite. Dacă doar restricția de grăsimi din dietă nu rezolvă chilomicronemia, uleiul de pește a fost eficient la unii pacienți. În cazul pacienților cu deficit de apoC-II, aceasta poate fi furnizată prin perfuzia cu plasmă proaspăt înghețată, pentru a rezolva chilomicronemia în stadiul acut. Managementul pacienților cu sindroame chilomicronemice familiale este deosebit de provocatoare în sarcină, când producția VLDL este crescută și poate necesita plasmafereză, pentru a reduce chilomicronii circulanți.

Deficiența de ApoA-V

Altă apolipoproteină, ApoA-V, circulă la concentrații mult mai mici decât alte apolipoproteine majore. Indivizii care au mutații în ambele alele ApoA-V, se pot prezenta ca adulți cu chilomicronemie. Mecanismul exact al acțiunii ApoA-V este necunoscut, dar pare a fi necesar pentru asocierea VLDL și a chilomicronilor cu LPL.

Deficiența de GPIHBP1

După ce LPL este sintetizat în adipocite, miocite sau alte celule, estre transportat de-a lungul endoteliului vascular și este legat de o proteină de pe suprafața endotelială a capilarelor, numită GPIHBP1. Homozigozitatea pentru mutații care interferează cu sinteza sau plierea GPIHBP1 determină hipertrigliceridemie severă. Frecvența chilomicronemiei din cauza mutațiilor GHIHBP1 nu a fost stabilită, dar pare a fi foarte rară.

Deficiența de lipază hepatică

HL este un membru al aceleiași familii de gene ca LPL și hidrolizează trigliceridele și fosfolipidele în resturi de

lipoproteine și HDL. Deficitul HL este o boală autozomal recesivă foarte rară, caracterizată prin creșterea nivelurilor plasmatice de colesterol și de trigliceride (hiperlipidemie mixtă) din cauza acumulării de resturi lipoproteice circulante și a unui nivel plasmatic fie normal, fie crescut de HDL-C. Diagnosticul este confirmat prin măsurarea activității HL în plasma postheparină. Din cauza numărului mic de pacienți cu deficit HL, asocierea acestui defect genetic la ASCVD nu este cunoscut foarte bine, dar terapia de scădere a lipidelor este recomandată.

Disbetalipoproteinemia familială (Hiperlipoproteinemie de tip III)

La fel ca deficitul HL, disbetalipoproteinemia familială (FDBL) (cunoscută și ca *hiperlipoproteinemie de tip III* sau boala *beta de bandă largă*) se caracterizează printr-o hiperlipidemie mixtă din cauza acumulării de resturi lipoproteice. ApoE este prezentă în mai multe copii pe chilomicron și pe resturile VLDL și mediază îndepărtarea lor prin intermediul receptorilor hepatici lipoproteici (Fig. 21-2). FDBL este cauzată de variațiile genetice ale apoE care interferează cu capacitatea sa de legare a receptorilor lipoproteici. Gena *APOE* este polimorfică în secvență, rezultând exprimarea a trei izoforme comune: apoE3, care este cea mai comună, apoE2 și apoE4, care diferă amândouă de apoE3 printr-un singur aminoacid. Deși asociată cu niveluri ușor mai mari de LDL-C și risc crescut de boală coronariană, alela apoE4 nu este asociată FDBL. Pacienții cu apoE4 au o incidență crescută a bolii Alzheimer cu debut tardiv. ApoE2 are o afinitate mai mică pentru receptorul LDL; astfel, chilomicronii și resturile VLDL care conțin apoE2 sunt îndepărtate din plasmă la o rată mai mică. Indivizii homozigoți pentru alela E2 (genotipul E2/E2) reprezintă cel mai comun subset de pacienți cu FDBL.

Aproximativ 0,5% din populația generală este apoE2/E2 homozigotă, dar doar o mică parte dintre acești indivizi prezintă FDBL. În majoritatea cazurilor, în plus, factorii identificabili precipită dezvoltarea hiperlipoproteinemiei. Cei mai frecvenți factori precipitanți sunt dieta bogată în grăsimi, diabetul zaharat, obezitatea, hipotiroidismul, boala renală, infecția cu HIV, deficitul de estrogen, alcoolul și unele medicamente. Alte mutații ale apoE pot determina o formă dominantă de FDBL, în care hiperlipidemia este pe deplin manifestă în starea heterozigotă, dar aceste mutații sunt rare.

Pacienții cu FDBL adesea prezintă în viața adultă hiperlipidemie accidentală, xantoame, boală coronariană prematură sau boală vasculară periferică. Boala singură apare la femei înainte de menopauză. Două tipuri diferite de xantoame, tuberoeruptive și palmare, apar la pacienții cu FDBL. Xantoamele tuberoeruptive încep ca aglomerări de papule mici pe coate, genunchi sau fese și pot crește până la dimensiunea unor boabe mici de struguri. Xantoamele palmare (numite și *xanthomata striata palmaris*) sunt zone decolorate galben-portocalii ale cutelor din palmă și de pe articulația pumnului. În FDBL, spre deosebire de alte boli cu trigliceride mari, nivelurile plasmatice ale colesterolului și ale trigliceridelor sunt adesea crescute la un nivel asemănător, iar nivelul de HDL-C este de obicei normal, în loc să fie scăzut.

Abordările tradiționale pentru diagnosticul acestei boli sunt electroforeza lipoproteinelor (banda β largă) sau ultracentrifugare (raportul VLDL-C/trigliceridele plasmatice totale > 0,30). Metodele proteice (fenotipare apoE) și metodele bazate pe ADN (genotipare apoE) pot fi efectuate pentru confirmarea homozigozității apoE2. Cu toate acestea, absența genotipului apoE2/E2 nu elimină diagnosticul de FDBL, din moment ce celelalte mutații ale apoE pot cauza această boală.

Deoarece FDBL asociază risc mare de ASCVD prematură, trebuie tratată agresiv. Pacienții cu FDBL au risc mai mare de boli vasculare periferice decât apar în mod obișnuit în FH. Alte boli metabolice care agravează hiperlipidemia (așa cum s-a discutat mai sus) trebuie tratate agresiv. Pacienții cu FDBL răspund bine la modificările dietei și pot răspunde favorabil la pierderea în greutate și la dietele cu conținut mai mic de colesterol și de grăsimi. Aportul de alcool trebuie redus. Inhibitorii de reductază HMG-CoA, fibrații și niacina sunt, de obicei, eficienți în tratamentul FDBL; uneori este nevoie de o terapie combinată.

Hipertrigliceridemia familială (FHTG)

FHTG este o boală autozomal dominantă relativ frecventă (aproximativ 1 din 500 de persoane), de etiologie necunoscută, caracterizată prin niveluri moderat crescute de trigliceride plasmatice, însoțite de creșteri mai mici ale nivelului colesterolului. Deoarece clasa majoră de lipoproteine crescute în această boală este VLDL, pacienții cu această boală sunt considerați ca având *hiperlipoproteinemie de tip IV* (clasificarea Fredrickson, Tabel 21-3). Nivelurile plasmatice crescute ale VLDL sunt determinate de producția crescută de VLDL, catabolism afectat al VLDL sau combinația dintre aceste mecanisme. Unii pacienți cu FHTG au o formă mai severă de hiperlipidemie, în care atât VLDL, cât și chilomicronii sunt crescuți (*hiperlipidemie de tip V*), deoarece aceste două clase de lipoproteine sunt în competiție pentru aceeași cale lipolitică. Creșterea aportului de carbohidrați simpli, obezitatea, rezistența la insulină, alcoolul și tratamentul cu estrogeni, care toate cresc sinteza VLDL, pot exacerba acest sindrom. FHTG nu pare să asocieze o creștere a riscului de ASCVD la multe familii.

Diagnosticul de FHTG este sugerat de triada: nivel crescut de trigliceride plasmatice (250-1 000 mg/dL), niveluri de colesterol normal sau doar ușor crescut (< 250 mg/dL) și niveluri plasmatice reduse ale HDL-C. Nivelurile LDL-C plasmatice de obicei nu sunt crescute și adesea sunt reduse din cauza metabolismului defectuos al particulelor bogate în trigliceride. Identificarea altor rude de gradul întâi cu hipertrigliceridemie este utilă pentru diagnostic. FDBL și hiperlipidemia familială combinată (FCHL) trebuie excluse,

deoarece aceste două boli asociază un risc semnificativ crescut de ASCVD. Nivelurile plasmatice de apoB sunt mai scăzute, iar rata de trigliceride plasmatice la colesterol este mai mare în FHTG, decât în FDBL sau în FCHL.

Este important de luat în considerare și de exclus cauzele secundare de hipertrigliceridemie (Tabel 21-5) înainte de a pune diagnosticul de FHTG. Terapia care scade nivelul de lipide poate fi evitată frecvent prin modificări adecvate ale dietei și ale stilului de viață. Pacienții cu niveluri ale trigliceridelor plasmatice > 500 mg/dL după o probă cu dietă și exercițiu fizic trebuie luați în considerare pentru terapie medicamentoasă, cu scopul de a evita dezvoltarea chilomicronemiei și a pancreatitei. Medicamentele pe bază de fibrați sau uleiul de pește (acizi grași cu omega 3) sunt prime opțiuni bune pentru FHTG și niacina poate fi luată în considerare în această boală. Pentru creșterile moderate ale nivelurilor trigliceridelor (250-500 mg/dL), statinele sunt eficiente în scăderea lor.

Hiperlipidemia combinată familială (FCHL)

FCHL se caracterizează prin creșteri moderate ale nivelurilor plasmatice ale trigliceridelor (VLDL) și ale colesterolului (LDL) și niveluri plasmatice reduse ale HDL-C. Aproximativ 20% dintre pacienții care prezintă afectare cardiacă sub 60 de ani au FCHL. Boala pare a fi autozomal dominantă cu penetranță incompletă, iar membrii familiilor afectate prezintă unul dintre cele trei fenotipuri posibile: (1) niveluri plasmatice crescute ale LDL-C, (2) niveluri plasmatice crescute ale trigliceridelor din cauza creșterii VLDL sau (3) niveluri plasmatice crescute atât de LDL-C, cât și de trigliceride. Un aspect clasic al FCHL este faptul că profilul lipoproteinei se poate schimba, în timp, între cele trei fenotipuri la același individ și poate să depindă de factori precum dieta, exercițiul fizic sau greutatea. FCHL se poate manifesta în copilărie, dar adesea nu este pe deplin exprimată până la vârsta adultă. O mulțime de alți factori de risc metabolici sunt adesea găsiți în asociere cu această hiperlipidemie, inclusiv obezitatea, intoleranța la glucoză, rezistența la insulină

TABELUL 21-5

FORME SECUNDARE DE HIPERLIPIDEMIE

LDL		HDL					
CRESCUT	SCĂZUT	CRESCUT	SCĂZUT	VLDL CRESCUT	IDL CRESCUT	CHILOMICRONI CRESCUȚI	LP(A) CRESCUTĂ
Hipotiroidism	Boală hepatică severă	Alcool	Fumat	Obezitate	Mielom multiplu	Boală autoimună	Insuficiență renală
Sindrom nefrotic	Malabsorbție	Efort fizic	DZ tip 2	DZ tip 2			
	Malnutriție	Expunere la hidrocarburi clorinate	Obezitate	Boală de depozitare a glicogenului	Gamopatie monoclonală	DZ tip 2	Inflamație
Colestază	Boala Gaucher		Malnutriție				Menopauză
Porfirie acută intermitentă	Boală infecțioasă cronică	Medicamente: estrogeni	Boala Gaucher	Hepatită	Alcool	Boală autoimună	Orhidectomie
Anorexia nervoasă Hepatom Medicamente: tiazide, ciclosporine, tegretol	Hipertiroidism Medicamente: intoxicația niacinei		Medicamente: anabolice, steroizi, beta-blocante	Insuficiență renală Sepsis Stres Sindrom Cushing Sarcină Acromegalie Lipodistrofie Medicamente: estrogen, beta-blocante, glucocorticoizi, rășini care leagă acizi biliari, acid retinoic	Hipotiroidie		Hipotiroidie Acromegalie Nefroză Medicamente: hormon de creștere, isotretinoin

Abrevieri: DZ, diabet zaharat ; LDL, lipoproteină cu densitate joasă; Lp(a), lipoproteină A; VLDL, lipoproteină cu densitate foarte joasă; IDL, lipoproteină cu densitate medie; HDL, lipoproteină cu densitate înaltă;

și hipertensiunea arterială (așa-numitul sindrom metabolic, Cap. 18). Acești pacienți nu prezintă xantoame.

Pacienții cu FCHL aproape de fiecare dată au niveluri semnificativ crescute ale apoB. Nivelurile apoB sunt disproporționat de mari comparativ cu concentrația de LDL-C plasmatic, indicând prezența de particule mici, dense de LDL, care sunt caracteristice pentru acest sindrom. *Hiperapobetalipoproteinemia*, care a fost folosită pentru a descrie nivelurile plasmatice crescute de apoB cu niveluri plasmatice normale de LDL-C, este probabil o formă de FCHL. Indivizii cu FCHL au, de obicei, același defect metabolic, care este o supraproducție de VLDL la nivel hepatic. Etiologia moleculară a FCHL rămâne incomplet cunoscută și este probabil ca defectele câtorva gene să fie responsabile de fenotipul FCHL.

Prezența dislipidemiei mixte (niveluri ale trigliceridelor plasmatice între 200 și 800 mg/dL și niveluri ale colesterolului total între 200 și 400 mg/dL, de obicei cu niveluri ale HDL-C < 40mg/dL la bărbați și < 50mg/dL la femei) și istoric familial de hiperlipidemie și/sau boală coronariană prematură crește puternic suspiciunea de diagnostic de FCHL.

Indivizii cu FCHL trebuie tratați agresiv, din cauza riscului crescut de boală coronariană prematură. Scăderea aportului dietetic de grăsimi saturate și de carbohidrați simpli, exercițiul aerob și pierderea în greutate pot avea efecte benefice asupra profilului lipidic. Pacienții cu diabet zaharat trebuie tratați agresiv, pentru a menține un control bun al nivelului glucozei. Majoritatea pacienților cu FCHL necesită terapie cu medicamente care scad lipidele, reducând nivelurile de lipoproteine la valorile recomandate și reduc riscul înalt de ASCVD. Statinele sunt eficiente în acest caz, dar majoritatea pacienților vor necesita un al doilea medicament (inhibitor al absorbției colesterolului, niacină, fibrați sau ulei de pește) pentru controlul optim al nivelurilor lipoproteice.

CAUZE EREDITARE DE NIVEL SCĂZUT DE LIPOPROTEINE CARE CONȚIN APOB

Hipobetalipoproteinemia familială (FHB)

Nivelurile plasmatice reduse de LDL-C (β-lipoproteina) cu o bază genetică sau moștenită sunt denumite generic *hipobetalipoproteinemii familiale*. În mod tradițional, acest termen a fost folosit pentru afecțiunea cu LDL-C și colesterol total scăzut din cauza mutațiilor apoB, care reprezintă cea mai comună formă moștenită de hipocolesterolemie. Majoritatea mutațiilor care determină FHB interferează cu producția de apoB, rezultând o secreție scăzută și/sau catabolism accelerat al proteinelor. Indivizii heterozigoți pentru aceste mutații au adesea niveluri de LDL-C < 80 mg/dL și pot avea protecție față de ASCVD, deși nu s-a demonstrat acest lucru foarte riguros. Unii heterozigoți au niveluri crescute ale trigliceridelor hepatice.

Mutații ale ambelor alele apoB duc la FHB homozigotă, o boală asemănătoare abetalipoproteinemiei (vezi „Abetalipoproteinemia"), deși aspectele neurologice tind a fi mai puțin severe. Pacienții cu hipobetalipoproteinemie homozigotă pot fi deosebiți de indivizii cu abetalipoproteinemie prin măsurarea nivelurilor de LDL-C al părinților, care sunt scăzute în hipobetalipoproteinemie și normale în abetalipoproteinemie.

Deficiența de PCSK9

O fenocopie a FHB rezultă din mutațiile de tip „pierdere de funcție" ale PCSK9. Așa cum a fost expus mai sus, PCSK9 în mod normal promovează degradarea receptorului LDL. Mutațiile care intervin în sinteza PCSK9, care sunt prezente cel mai frecvent la indivizii de origine africană, duc la o creștere a activității receptorului pentru LDL și la o reducere cu aproximativ 40% a nivelului plasmatic de LDL-C. O variație a secvenței mai frecventă (R46L) apare predominant la indivizii de origine europeană și asociază o reducere cu 15% a LDL-C. Indivizii cu mutații inactivatoare sunt protejați față de dezvoltarea bolii coronariene, comparativ cu cei fără aceste variații ale secvențelor, probabil datorită unui nivel plasmatic mai scăzut de colesterol încă de la naștere.

Abetalipoproteinemia

Sinteza și secreția de lipoproteine care conțin apoB în enterocitele din intestinul subțire proximal și în hepatocite implică o serie complexă de evenimente care coordonează cuplarea diverselor lipide cu apoB-48, respectiv cu apoB-100. Abetalipoproteinemia este o boală autozomal recesivă rară, cauzată de mutații de tip „pierdere de funcție" la nivelul genei care codează proteina de transfer microzomal al trigliceridelor (MTP), o proteină care transferă lipidele la chilomicronii care iau naștere și VLDL la nivel intestinal, respectiv, în ficat. Nivelurile plasmatice de colesterol și de trigliceride sunt foarte scăzute în această boală, iar chilomicronii, VLDL, LDL și apoB sunt nedetectabile la nivel plasmatic. Părinții pacienților cu abetalipoproteinemie (obligatoriu heterozigoți) au niveluri plasmatice normale ale lipidelor și ale apoB. Abetalipoproteinemia se manifestă în copilăria timpurie prin diaree și insuficiență a creșterii din cauza malabsorbției grăsimilor. Manifestările neurologice inițiale sunt pierderea reflexelor profunde tendinoase, urmată de scăderea sensibilității vibratorii și proprioceptive la nivelul extremităților inferioare distale, dismetrie, ataxie și mers spastic, adesea în a treia sau a patra decadă. Pacienții cu abetalipoproteinemie dezvoltă și o retinopatie pigmentată progresivă, însoțită de scăderea vederii color și nocturne, urmată de reducerea acuității vizuale pe timpul zilei și, în final, progresând spre orbire. Degenerarea spinocerebeloasă și retinopatia pigmentară în această boală apare la unii pacienți cu abetalipoproteinemie care au fost diagnosticați greșit ca suferind de ataxie Friedreich.

Majoritatea manifestărilor clinice ale abetalipoproteinemiei sunt rezultatul defectelor absorbției și ale transportului de vitamine liposolubile. Vitamina E și esterii retinil sunt transportați, în mod normal, de la enterocite la ficat prin

chilomicroni, iar vitamina E este dependentă de VLDL pentru transportul din ficat și către circulația sangvină. Drept consecință a inabilității acestor pacienți să secrete particule care conțin apoB, pacienții cu abetalipoproteinemie au un deficit marcat de vitamină E și ușor sau moderat de vitamine A și K. Pacienții cu abetalipoproteinemie trebuie trimiși la centre specializate pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea terapiei adecvate. Tratamentul constă în dietă cu puține grăsimi, calorii multe și suplimente vitaminice acompaniate de doze mari suplimentare de vitamină E. Este foarte important ca tratamentul să fie început cât mai curând posibil pentru a preveni dezvoltarea sechelelor neurologice care pot să progreseze, cu terapie corespunzătoare. Este nevoie de noi terapii pentru această boală gravă.

TULBURĂRI GENETICE ALE METABOLISMULUI HDL

Mutații ale genei care codează proteinele ce joacă un rol critic în sinteza și în catabolismul HDL pot apărea atât din cauza reducerilor, cât și a creșterilor nivelurilor plasmatice de HDL-C. Spre deosebire de formele genetice de hipercolesterolemie, care sunt invariabil sociate cu ateroscleroză coronariană prematură, formele genetice de hipoalfalipoproteinemie (HDL-C scăzut) nu sunt întotdeauna asociate cu ateroscleroză accelerată.

NIVEL SCĂZUT DE HDL-C DE CAUZE EREDITARE

Deleții genice ale locusului apoAV-AI-CIII-AIV și mutații ale codării ApoA-I

Deficitul genetic complet de apoA-I cauzat de deleția genei apoA-I duce la absența virtuală a HDL din plasmă. Genele care codează apoA-I, apoC-III, apoA-IV și apoA-V sunt grupate împreună pe cromozomul 11, iar unii pacienți fără apoA-I au deleții genomice care includ și alte gene grupate. ApoA-I este necesară pentru activitatea LCAT. În absența LCAT, nivelurile colesterolului liber cresc atât în plasmă (nu și HDL), cât și în țesuturi. Colesterolul liber poate forma depozite în cornee și în piele, rezultând opacități corneene și xantoame planare. Boala coronariană prematură este o trăsătură frecventă a deficitului de apoA-I, mai ales când genele adiționale din complex sunt, de asemenea, șterse.

Mutațiile cu sens greșit (missense) și fără sens (nonsense) ale genei apoA-I au fost identificate la unii pacienți cu niveluri plasmatice scăzute ale HDL-C (de obicei 15-30 mg/dL), dar acestea sunt cauze foarte rare de niveluri scăzute ale HDL-C. Pacienții heterozigoți pentru o substituție Arg173Cys a APOAI (așa numita apoA-I_{Milano}) au niveluri plasmatice foarte scăzute ale HDL din cauza activării defectuoase ale LCAT și a catabolismului rapid al apolipoproteinei mutante și, cu toate acestea, nu apare risc crescut de boală coronariană prematură. Majoritatea celorlalți indivizi cu niveluri plasmatice scăzute de HDL-C din cauza mutațiilor cu sens greșit ale apoA-I nu par a avea boală coronariană prematură. Puține mutații cu sens greșit ale apoA-I și apoA-II promovează formarea de fibrile de amiloid care să ducă la amiloidoză sistemică.

Boala Tangier (Deficiența de ABCA1)

Boala Tangier este o formă rară, autozomal codominantă, de niveluri extrem de scăzute de HDL-C datorate mutațiilor genei care codează ABCA1, un transportor celular care facilitează efluxul colesterolului neesterificat și al fosfolipidelor din celule către apoA-I (Fig. 21-3). ABCA1 din ficat și din intestin procesează rapid apoA-I secretată de aceste țesuturi. În absența ABCA1, apoA-I prost procesată este imediat scos din circulație. Astfel, pacienții cu boală Tangier au niveluri circulante plasmatice extrem de scăzute de HDL-C (< 5 mg/dL) și apoA-I (< 5 mg/dL). Colesterolul se acumulează în sistemul reticuloendotelial al acestor pacienți, rezultând hepatosplenomegalie și amigdale mărite patognomonic de culoare galben-cenușiu sau portocaliu. O neuropatie periferică intermitentă (mononeuroză multiplex) sau o boală neurologică de tip sfingomielinic pot să apară în această boală. Boala Tangier este probabil asociată și cu un risc crescut de boală aterosclerotică prematură, deși asocierea nu este atât de robustă pe cât se crede, date fiind nivelurile foarte scăzute de HDL-C și de apoA-I la acești pacienți. Pacienții cu boală Tangier pot avea, de asemenea, niveluri plasmatice scăzute de LDL-C, ceea ce poate atenua riscul aterosclerotic. Heterozigoții pentru mutații ABCA1 au niveluri plasmatice de HDL-C moderat reduse (15-30 mg/dL), dar riscul de boală coronariană prematură rămâne neclar. Mutațiile ABCA1 par a fi cauza de HDL-C scăzut la o minoritate dintre indivizi.

Deficiența de LCAT

Această boală autozomal recesivă foarte rară este cauzată de mutații ale LCAT, o enzimă sintetizată la nivel hepatic și secretată în plasmă, unde circulă asociată cu lipoproteine (Fig. 21-3). Așa cum a fost expus mai devreme, enzima este activată de apoA-I, mediază esterificarea colesterolului și formează esteri colesteril. Consecutiv, în deficitul LCAT proporția de colesterol liber din lipoproteinele circulante este mult crescut (de la circa 25% la > 70% din colesterolul plasmatic total). Lipsa esterificării normale a colesterolului alterează formarea particulelor HDL mature, rezultând catabolismul rapid al apoA-I circulante. La om au fost descrise două forme genetice de deficiență LCAT: completă (denumită, de asemenea, *deficiență LCAT clasică*) și parțială (denumită și *boala ochilor de pește*). Opacificarea corneeană progresivă din cauza depozitului de colesterol liber în cornee, nivelurile plasmatice foarte scăzute ale HDL-C (de obicei < 10 mg/dL) și hipertrigliceridemie variabilă sunt caracteristice ambelor afecțiuni. În deficiența parțială de LCAT nu există alte sechele clinice cunoscute. În contrast, pacienții cu deficiență completă de LCAT au anemie hemolitică și insuficiență renală progresivă care duce, în final,

la boală renală în stadiu final (ESRD). Remarcabil, în ciuda nivelurilor plasmatice extrem de scăzute ale HDL-C și ale apoA-I, ASCVD prematur nu este o trăsătură compatibilă fie a deficitului LCAT, fie a bolii ochilor de pește. Diagnosticul poate fi confirmat într-un laborator specializat în evaluarea activității LCAT plasmatic sau prin secvențierea genei LCAT.

Hipoalfalipoproteinemia primară

Nivelurile plasmatice scăzute ale HDL-C („alfa lipoproteina“) se numesc hipoalfalipoproteinemii. Hipoalfalipoproteinemia primară este definită printr-un nivel plasmatic al HDL-C sub a zecea percentilă în cadrul nivelurilor relativ normale de colesterol și de trigliceride, aparent fără alte cauze secundare de nivel plasmatic scăzut de HDL-C și fără semne clinice de deficit LCAT sau de boală Tangier. Acest sindrom este adesea numit HDL izolat scăzut. Un istoric familial de HDL-C scăzut facilitează diagnosticul unei afecțiuni moștenite, ceea ce urmează, de obicei, un tipar autozomal dominant. Etiologia metabolică a bolii pare a fi catabolismul primar accelerat al HDL și al apolipoproteinelor sale. O parte dintre acești pacienți pot avea mutații ABCA1 și astfel au boală Tangier heterozigotă. O serie de rude cu hipoalfalipoproteinemie primară au fost descrise în asociere cu o incidență crescută a bolii coronariene premature, deși nu este o asociere invariantă. Asocierea hipoalfalipoproteinemiei cu boala coronariană prematură poate depinde de natura specifică a defectului genei sau de defectul metabolic subiacent, care este responsabil de nivelul scăzut al HDL-C plasmatic.

NIVEL CRESCUT DE HDL-C DE CAUZE EREDITARE

Deficiența de CETP

Mutațiile de tip „pierdere de funcție“ ale ambelor alele ale genei care codează CETP determină niveluri substanțial crescute ale HDL-C (de obicei > 150 mg/dL). Așa cum a fost descris anterior, CETP facilitează transferul esterilor colesteril de la HDL la lipoproteinele care conțin apoB (Fig. 21-3). Absența acestui transfer duce la o creștere a conținutului de esteri colesteril a HDL și la o reducere a nivelurilor plasmatice de LDL-C. Particulele mari de HDL bogate în colesterol în formă circulantă sunt epurate la acești pacienți la o rată scăzută. Deficiența de CETP a fost prima dată diagnosticată la japonezi și este rară în afara Japoniei. Relația dintre deficitul de CETP și ASCVD rămâne, încă, neclară. Heterozigoții cu deficiență de CETP au niveluri doar ușor crescute ale HDL-C. Bazat pe fenotipul de HDL-C crescut în deficitul CETP, inhibarea farmacologică a CETP este în curs de dezvoltare, ca o nouă abordare terapeutică, care atât să crească nivelurile HDL-C, cât și să scadă nivelurile LDL-C, dar dacă reduce sau nu riscul de ASVD rămâne să fie descoperit în viitor.

Hiperalfalipoproteinemia familială

Boala cu niveluri plasmatice crescute de HDL-C se numește hiperalfalipoproteinemie și este definită printr-un nivel plasmatic al HDL-C peste a nouăsprezecea percentilă. Această trăsătură este din familie, iar în afara Japoniei este puțin probabil să fie cauzată de deficiența de CETP. Majoritatea, dar nu toți, dintre cei cu această boală par a avea un risc redus de boală coronariană și o longevitate crescută. Dovezile recente sunt compatibile cu mutațiile lipazei endoteliale, ceea ce contribuie la acest fenotip în unele cazuri.

TULBURĂRI SECUNDARE ALE METABOLISMULUI LIPOPROTEIC

Modificările semnificative ale nivelurilor plasmatice de lipoproteine apar în mai multe afecțiuni. Este desosebit de important să luăm în considerare cauzele secundare de dislipidemie (Tabel 21-5) înainte de a iniția terapia care să scadă nivelul lipidelor.

Obezitatea

(Vezi și Cap. 16 și 17) Obezitatea este frecvent însoțită de dislipidemie. Creșterea masei adipocitare și sensibilitatea scăzută la insulină asociată obezității au efecte multiple asupra metabolismului lipidic. Mai mulți acizi grași liberi sunt transportați de la țesutul adipos extins către ficat, unde sunt reesterificați în hepatocite și formează trigliceride care sunt împachetate în VLDL pentru secreție în circulație. Nivelurile crescute ale insulinei promovează sinteza de acizi grași la nivel hepatic. Creșterea aportului din dietă a carbohidraților simpli stimulează, de asemenea, producția hepatică de VLDL, ceea ce duce la creșteri ale VLDL și/sau LDL la unii pacienți. Nivelurile plasmatice de HDL-C tind să fie scăzute în obezitate, cauzate, parțial, de lipoliza redusă. Pierderea ponderală se asociază frecvent cu reducerea nivelurilor plamatice de lipoproteine circulante care conțin apoB și cu creșteri ale nivelurilor plasmatice de HDL-C.

Diabetul zaharat

(Vezi și Cap. 19) Pacienții cu diabet zaharat tip I de obicei nu au hiperlipidemie dacă își controlează adecvat glicemia. Cetoacidoza diabetică este frecvent însoțită de hipertrigliceridemie din cauza creșterii fluxului de acizi grași liber la nivel hepatic dinspre țesutul adipos. Pacienții cu diabet zaharat tip II sunt, de obicei, dislipidemici, chiar și când au un nivel al glicemiei relativ bun. Nivelurile mari de insulină și de rezistență la insulină asociate cu diabetul tip II au efecte multiple asupra metabolismului lipidic: (1) o scădere a activității LPL, rezultând un catabolism redus al chilomicronilor și al VLDL, (2) o creștere a eliberării de acizi grași liberi din țesutul adipos, (3) o creștere a sintezei de acizi grași la nivel hepatic și (4) o creștere a producției

hepatice de VLDL. Pacienții cu diabet zaharat tip II au multiple anomalii lipidice, printre care creșterea trigliceridelor plasmatice (din cauza creșterii VLDL și a resturilor lipoproteice), niveluri crescute de LDL dense și scăderea nivelurilor plasmatice ale HDL-C. La unii pacienți diabetici, în special la cei cu un defect genetic al metabolismului lipidic, trigliceridele pot fi foarte crescute, ceea ce poate duce la pancreatită. Nivelurile plasmatice crescute ale LDL-C nu reprezintă o trăsătură a diabetului zaharat și sugerează prezența unei anomalii lipoproteice subiacente sau poate indica dezvoltarea unei nefropatii diabetice.

Lipodistrofia se asociază cu rezistență profundă la insulină, iar nivelurile plasmatice crescute ale VLDL și ale chilomicronilor pot fi deosebit de greu de controlat. Cei cu lipodistrofie congenitală generalizată au lipsă de grăsime subcutanată asociată cu hipertrofie musculară și steatoză hepatică; unii dintre acești pacienți au fost tratați cu succes cu leptină. Lipodistrofia parțială se poate prezenta cu dislipidemie, iar diagnosticul trebuie căutat la pacienții cu variații ale distribuției grăsimii la nivel corporal, în special la cei cu o creștere a grăsimii de la nivelul trunchiului însoțită de o reducere a grăsimii la nivelul feselor și al extremităților.

Boala tiroidiană

(Vezi și Cap. 4) Hipotiroidismul se asociază cu niveluri plasmatice crescute ale LDL-C din cauza reducerii funcției receptorului hepatic de LDL și a întârzierii clearance-ului LDL-ului. Invers, nivelurile plasmatice de LDL-C sunt adesea reduse la pacienții hipertiroidieni. Pacienții hipotiroidieni au, de asemenea, creșteri frecvente ale nivelurilor de IDL circulanți, iar unii pacienți cu hipotiroidism pot avea și hipertrigliceridemie ușoară. Deoarece hipotiroidismul este adesea subtil și, de aceea, ușor trecut cu vederea, toți pacienții care se prezintă cu niveluri plasmatice crescute de LDL-C, IDL sau de trigliceride trebuie să fie testați pentru hipotiroidism. Terapia de substituție tiroidiană adesea ameliorează hipercolesterolemia; dacă nu, pacientul are, cel mai probabil, o afecțiune lipoproteică primară și poate necesita terapie de scădere a lipidelor.

Boli renale

Sindromul nefrotic asociază adesea hiperlipoproteinemie accentuată, care de obicei este mixtă, dar se poate manifesta ca hipercolesterolemie sau hipertrigliceridemie. Hiperlipidemia din sindromul nefrotic pare a se datora unei combinații de producție hepatică crescută și clearance scăzut de VLDL, cu o creștere a producției de LDL. Tratamentul eficient al bolii renale de bază normalizează profilul lipidic, dar majoritatea pacienților cu sindrom nefrotic cronic necesită terapie de scădere a lipidelor.

ESRD se asociază frecvent cu hipertrigliceridemie ușoară (< 300 mg/dL) din cauza acumulării de VLDL și a resturilor lipoproteice din circulație. Lipoliza trigliceridelor și clearance-ul resturilor sunt reduse la pacienții cu insuficiență renală. Din cauza riscului crescut de ASCVD la pacienții cu ESRD cu hiperlipidemie, aceștia trebuie tratați agresiv cu agenți care scad lipidele, deși nu există date suficiente în momentul de față care să indice faptul că această populație beneficiază de terapia hipolipidemiantă.

Pacienții cu transplant renal adesea au niveluri crescute ale lipidelor, din cauza efectelor adverse ale medicamentelor necesare pentru imunosupresie (ciclosporină și glucocorticoizi), și reprezintă o problemă serioasă de management, deoarece inhibitorii de HMG-CoA reductază trebuie folosiți cu grijă la acești pacienți.

Boli hepatice

Deoarece ficatul reprezintă locul principal de formare și clearance al lipoproteinelor, nu este surprinzător faptul că bolile hepatice pot afecta nivelurile plasmatice ale lipidelor în mai multe modalități. Hepatita cauzată de infecție, medicamente sau alcool asociază adesea creșterea sintezei de VLDL și hipertrigliceridemie ușoară spre moderată. Hepatita severă și insuficiența renală asociază reduceri dramatice ale colesterolului plasmatic și ale trigliceridelor, din cauza reducerii capacității de biosinteză a lipoproteinelor. Colestaza se asociază hipercolesterolemiei, care poate fi foarte severă. O cale majoră de excreție a colesterolului din organism este prin intermediul secreției în bilă, fie direct, fie după conversia la acizi biliari, iar colestaza blochează această cale esențială de excreție. În colestază, colesterolul liber, legat de fosfolipide, este secretat în plasmă sub forma unui constituent al particulei lamelare LP-X. Particulele se pot depozita în pliurile cutanate, producând leziuni asemănătoare celor din FDBL (xanthomata strata palmaris). Xantoamele planare și eruptive pot fi găsite la pacienții cu colestază.

Consumul de alcool

Consumul regulat de alcool are efecte variabile asupra nivelurilor lipidice plasmatice. Cel mai comun efect al alcoolului este de a crește nivelurile plasmatice ale trigliceridelor. Consumul de alcool stimulează secreția hepatică de VLDL, posibil prin inhibarea oxidării hepatice a acizilor grași liberi, ceea ce promovează sinteza de trigliceride la nivel hepatic și secreția de VLDL. Tiparul lipoproteic frecvent în cazul consumului de alcool este tipul IV (creșterea VLDL), dar pacienții cu o boală lipidică primară pot dezvolta hipertrigliceridemie severă (tip V) în cazul în care consumă alcool. Consumul regulat de alcool crește, de asemenea, nivelurile plasmatice de HDL-C.

Estrogenul

Administrarea de estrogen este asociată creșterii sintezei de VLDL și de HDL, ceea ce duce la niveluri plasmatice crescute atât de trigliceride, cât și de HDL-C. Acest tipar lipoproteic este deosebit, deoarece nivelurile plasmatice de trigliceride și de HDl-C sunt legate, în mod tipic, invers. Nivelurile plasmatice ale trigliceridelor trebuie

monitorizate când se face terapie postmenopauză cu estrogeni sau când se folosesc anticoncepționale orale, pentru a se asigura că producția crescută de VLDL nu duce la hipertrigliceridemie severă. Folosirea de preparate estrogenice în doză mică sau plasturilor cu estrogen pot minimiza efectul estrogenului exogen asupra lipidelor.

Bolile de depozitare lizozomală

Boala de depozitare a esterului colesteril (din cauza deficitului de lipază acidă lizozomală) și bolile de depozitare a glicogenului, precum boala von Gierke (cauzată de mutații ale glucozo-6-fosfatazei) reprezintă cauze rare de hiperlipidemii secundare.

Sindrom Cushing

(Vezi și Cap. 5) Excesul de glucocorticoizi asociază o creștere a sintezei de VLDL și hipertrigliceridemie. Pacienții cu sindrom Cushing pot avea și creșteri ușoare ale nivelurilor plasmatice de LDL-C.

Medicamente

Multe medicamente au un impact asupra metabolismului lipidic și pot duce la alterări semnificative ale profilului lipoproteic (Tabel 21-5).

SCREENING

(Vezi și Cap. 18) Ghidurile pentru screeningul și managementul bolilor lipidice au fost furnizate de Adult Treatment Panel (ATP), format din experți care au fost convocați de National Cholesterol Education Program (NCEP) al National Heart, Lung, and Blood Institute. Ghidurile ATPIII ale NCEP, publicate în 2001, recomandă ca tuturor adulților cu vârsta peste 20 de ani să li se măsoare nivelurile de colesterol, trigliceride, LDL-C și HDL-C după un post peste noapte de 12 ore. În majoritatea laboratoarelor clinice, colesterolul total și trigliceridele din plasmă sunt măsurate enzimatic, iar apoi colesterolul din supernatant este măsurat după precipitarea lipoproteinelor care conțin apoB pentru a determina HDL-C. LDL-C se estimează folosind următoarea ecuație:

$$LDL\text{-}C = \textit{colesterolul total} - (\textit{trigliceride}/5) - HDL\text{-}C$$

(VLDL-C este estimat prin divizarea trigliceridelor plasmatice la 5, reflectând procentul de colesterol raportat la trigliceridele din particulele VLDL.) Această formulă este destul de precisă, dacă rezultatele testelor sunt obținute din plasmă à jeun și dacă nivelul de trigliceride nu depășește aproximativ 200 mg/dL; prin convenție nu pot fi folosite dacă nivelul de trigliceride este > 40 mg/dL. Determinarea precisă a nivelurilor LDL-C la pacienții cu niveluri de trigliceride > 200 mg/dL necesită aplicarea tehnicilor de ultracentrifugare sau alte teste directe pentru LDL-C. Dacă nivelul de trigliceride este > 200 mg/dL, ghidurile recomandă ca „non-HDL-C" să fie calculat prin simpla scădere a HDL-C din colesterolul total și ca aceasta să fie considerată țintă secundară pentru terapie. Evaluarea suplimentară și tratamentul se bazează în primul rând pe nivelurile plasmatice de LDL-C și non-HDL-C, precum și pe evaluarea riscului cardiovascular total.

DIAGNOSTIC

Primul pas esențial în managementul afecțiunii lipidice este determinarea clasei sau a claselor de lipoproteine care sunt crescute sau scăzute la pacient. Schema de clasificare Fredrickson pentru hiperlipoproteinemii (Tabel 21-3), deși mai puțin frecvent folosită acum decât în trecut, poate fi utilă în acest sens. Odată clasificată precis hiperlipidemia, trebuie făcute eforturi de a elimina alte cauze secundare de hiperlipidemie (Tabel 21-5). Deși mulți pacienți cu hiperlipidemie au cauze primare sau genetice pentru boala lor lipidică, factorii secundari contribuie frecvent la hiperlipidemie. O glicemie à jeun trebuie obținută în prima evaluare a tuturor pacienților cu un nivel crescut al trigliceridelor. Sindromul nefrotic și insuficiența renală cronică trebuie excluse prin obținerea proteinelor urinare și a creatininei serice. Testele funcționale hepatice trebuie efectuate pentru a elimina hepatita și colestaza. Hipotiroidismul trebuie eliminat prin măsurarea TSH-ului seric. Pacienții cu hiperlipidemie, în special hipertrigliceridemie, care consumă alcool trebuie încurajați să scadă consumul. Tipul sedentar de viață, obezitatea și fumatul se asociază toate cu niveluri scăzute de HDL-C, iar pacienții trebuie consiliați pentru aceste probleme.

Odată eliminate cauzele de creștere a nivelului de lipoproteine, trebuie încercată diagnosticarea boli lipidice primare, deoarece etiologia de bază are un efect semnificativ asupra riscului de dezvoltare de bolii coronariene, asupra răspunsului la terapia medicamentoasă și asupra managementului celorlalți membri ai familiei. Adesea determinarea diagnosticului corect necesită un istoric familial medical amănunțit și, în unele cazuri, analiza lipidelor la membrii familiei.

Dacă nivelul de trigliceride plasmatice à jeun este > 1 000 mg/dL, pacientul are aproape de fiecare dată chilomicronemie și fie hiperlipoproteinemie Tip I, fie Tip V (Tabel 21-3). Raportul trigliceride-colesterol plasmatic ajută la diferențierea dintre aceste două posibilități și este mai mare în tipul I decât în tipul V de hiperlipoproteinemie. Dacă pacientul are hiperlipoproteinemie tip I trebuie făcut un test lipolitic postheparină pentru a determina dacă pacientul are LPL sau deficit de apoC-II. Tipul V este o formă mult mai frecventă de chilomicronemie la adult. Adesea tratamentul factorilor secundari care contribuie la hiperlipidemie (dietă, obezitate, intoleranță la glucoză, ingestie de alcool, terapie estrogenică) vor schimba tiparul Tipului V în Tip IV, reducând riscul de a dezvolta pancreatită acută.

Dacă nivelurile de LDL-C sunt foarte mari (mai mult decât a nouăsprezecea percentilă), este foarte posibil ca pacientul să aibă o formă genetică de hiperlipidemie.

Prezența hipercolesterolemiei severe, a xantoamelor tendinoase și a tiparului autozomal dominant de transmitere sunt compatibile cu diagnosticul fie de FH, FDB fie de ADH-PCSK9. În momentul de față, nu există un motiv foarte puternic să se facă studii moleculare pentru a rafina suplimentar diagnosticul molecular, deoarece tratamentul FH și al FDB este identic. Formele recesive de hipercolesterolemie severă sunt rare, iar dacă pacientul cu hipercolesterolemie severă are părinți cu nivel normal al colesterolului, trebuie luată în considerare și sitosterolemia; un indiciu pentru diagnosticul de sitosterolemie este răspunsul mai puternic decât se aștepta al hipercolesterolemiei la reducerile conținutului de colesterol din dietă sau la tratament fie cu un inhibitor al absorbției colesterolului (ezetimibul), fie cu rășini de acid biliar. Pacienții cu hipercolesterolemie mai moderată, care nu segregă în familii ca un aspect monogenic, sunt mai predispuși la hipercolesterolemie poligenică.

Cea mai comună eroare de diagnostic și de tratament a bolilor lipidice apare la pacienții cu o hiperlipidemie mixtă fără chilomicronemie. Creșterile nivelurilor plasmatice atât ale colesterolului, cât și ale trigliceridelor apar la pacienții cu niveluri plasmatice crescute de IDL (tip III) și de LDL și de VLDL (tip IIB) și la pacienții cu niveluri crescute ale VLDL (tip IV). Raportul trigliceride/colesterol este mai mare în tipul IV decât în celelalte două afecțiuni. Nivelurile plasmatice de apoB sunt mai mari în tipul IIB. O cuantificare beta pentru a determina raportul VLDL-C/trigliceride din plasmă (vezi discuția de la FDBL) sau o măsurare directă a LDL-C plasmatic trebuie făcută cel puțin o dată înainte de inițierea terapiei de scădere a lipidelor, pentru a determina dacă hiperlipidemia este cauzată de acumularea de resturi sau creșterea atât a LDL, cât și a VLDL.

TRATAMENT Afecțiuni lipidice

DOVEZI CLINICE CARE ARATĂ CĂ TRATAMENTUL DISLIPIDEMIEI SCADE RISCUL DE BOALĂ CORONARIANĂ

Date observaționale Multiple studii epidemiologice au demonstrat o legătură puternică între nivelurile plasmatice de LDL-C și boală coronariană. O legătură directă între nivelurile plasmatice de colesterol și procesul aterosclerotic a fost făcută la pacienții tineri la care s-a demonstrat corelația puternică dintre liniile lipidice aortice și nivelurile serice ale colesterolului. Elucidarea hipercolesterolemiei familiale homozigote a reprezentat dovada faptului că numai nivelurile plasmatice mari ale LDL-C sunt suficiente pentru a duce la boală coronariană. În plus, deficitul de PCSK9 dovedește faptul că o reducere pe viață a nivelului plasmatic de LDL-C se asociază cu o reducere marcată a riscului cardiovascular.

Studii clinice: reducerea LDL-C Studiile clinice timpurii ale reducerii colesterolului (mai ales LDL-C) foloseau niacină, sechestranți de acizi biliari și chiar și abordare chirurgicală de bypass ileal parțial pentru reducerea nivelurilor de colesterol seric. Deși majoritatea acestor studii timpurii au demonstrat o reducere mică, dar semnificativă a evenimentelor cardiace, nu a fost găsită o scădere a mortalității totale. Descoperirea unor agenți mai puternici și mai bine tolerați care scad nivelul de colesterol, în special inhibitorii de HMG-CoA reductază (statinele), au făcut să fie introduși în mai multe studii mari de reducere a colesterolului, care au stabilit fără echivoc beneficiile asupra reducerii colesterolului. Primul dintre aceste studii a fost Scandinavian Simvastatin Survival Study) (4S) în care bărbații cu hipercolesterolemie și boală coronariană care au fost tratați cu simvastatin au avut o reducere a evenimentelor coronariene majore cu 44% și o reducere a mortalității totale cu 30%. Aceste rezultate impresionante au fost urmate de studii suplimentare folosind statinele. Consecvența rezultatelor acestor studii este remarcabilă. Au demonstrat faptul că statinele sunt eficiente atât în prevenția primară, cât și în cea secundară, la femei, precum și la bărbați, la vârstnici, precum și la indivizii de vârstă medie, și la pacienții cu creșteri doar moderate ale nivelurilor LDL-C, precum și la cei cu hipercolesterolemie severă. În general, aceste studii au demonstrat faptul că o reducere cu 1% a nivelului LDL-C se asociază cu o reducere a evenimentelor coronariene de o magnitudine similară, iar o reducere cu aproximativ 40 mg/dL a LDL-C este asociată cu o reducere cu circa 22% a evenimentelor coronariene.

Studii mai recente au fost efectuate pe subiecți cu niveluri plasmatice de LDL-C medii sau sub medie și au implicat țintirea LDL-C din timpul tratamentului către niveluri și mai mici. De exemplu, la Heart Protection Study (HPS) au participat 20536 de bărbați și femei cu vârste curpinse între 40 și 80 de ani, care fie aveau diagnosticat ASCVD, fie risc mare de dezvoltare de boală coronariană (în special diabet zaharat), singurul criteriu lipidic fiind nivelul colesterolului plasmatic total de > 135 mg/dL. Tratamentul cu simvastatin pentru o medie de 5 ani a dus la o reducere cu 24% a evenimentelor coronariene majore și o reducere înalt semnificativă de 13% a mortalității din toate cauzele. Important este că beneficiul relativ al terapiei cu statine a fost asemănător în ceea ce privește nivelul de bază al LDL-C și chiar și subgrupul mare de indivizi cu LDL-C < 100 mg/dL la bază au avut beneficii semnificative de pe urma terapiei. Acest studiu a demonstrat faptul că terapia cu statine este benefică la pacienții cu risc înalt, chiar dacă nivelul de bază al LDL-C este sub nivelul țintă recomandat; ajută, de asemenea, să mutăm accentul de pe simpla tratare a nivelului crescut de colesterol pe tratarea pacienților cu risc înalt de boală coronariană. Studiile clinice suplimentare la scară largă au extins aceste descoperiri și au confirmat faptul că indivizii cu alți factori de risc cardiovasculari (hipertensiune, diabet) beneficiază de pe urma terapiei de scădere a LDL chiar și când nivelul inițial al LDL-C este doar moderat crescut. Studiul JUPITER a fost un studiu de prevenție

primară la subiecții fără boală coronariană și cu LDL-C < 130 mg/dL, dar cu un nivel plasmatic crescut al proteinei C reactive (CRP). Tratamentul cu rosuvastatină a redus LDL-C cu o medie de 50% și a redus semnificativ evenimentele cardiovasculare, extinzând suplimentar indicația pentru terapie cu statine în prevenția primară.

Studiile suplimentare au comparat diverse statine pentru a demonstra faptul că reduceri mai mari ale nivelurilor LDL-C sub tratament se asociază cu reduceri mai mari ale evenimentelor cardiovasculare majore. Bazat pe mai multe dintre aceste studii, NCEP a stabilit în 2004 un nivel țintă „opțional" al LDL-C de < 70 mg/dL la pacienții cu risc înalt cu boală coronariană și < 100 mg/dL la pacienții cu risc foarte înalt, fără boală coronariană. Aceste ținte opționale au fost acceptate pe scară largă, iar practica clinică evoluează clar spre tratarea mai agresivă a bolii coronariene și a pacienților cu risc înalt, în scopul reducerii valorii LDL-ului.

Studii clinice: axa trigliceride-HDL Anomaliile axei trigliceride-lipoproteine cu densitate mare (TG-HDL) sunt frecvente la pacienții cu boală coronariană, deși date care să susțină intervenția farmacologică în axa TG-HDL sunt mai puțin convigătoare decât datele care susțin reducerea de LDL-C. Derivații de acizi fibrici (fibrații), acidul nicotinic (niacina) și acizii grași omega 3 (ulei de pește) sunt agenții primari disponibili la ora actuală pentru a scădea nivelurile plasmatice de trigliceride și a crește nivelurile plasmatice de HDL-C. Fibrații sunt folosiți ca medicamente care scad lipidele de câteva decenii și sunt mai eficienți în reducerea nivelurilor de trigliceride plasmatice și ceva mai puțin eficiente în creșterea nivelurilor plasmatice de HDL-C. Rezultatele studiilor clinice care folosesc fibrați au fost mixte. Unele studii precum Helsinki Heart Study (HHS) și Veteran Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) au demonstrat reducerea semnificativă a infarctului de miocard nefatal și de moarte de cauză coronariană în terapia cu gemfibrozil. Cu toate acestea, studiul Bezafibrate Infarction Prevention (BIP), care presupune administrarea de bezafibrați față de placebo la pacienții cu boală coronariană și HDL-C scăzut, nu a reușit să demonstreze o reducere statistică semnificativă a evenimentelor coronariene; studiul Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) la pacienții cu diabet tip 2 nu a reușit să demonstreze o reducere semnificativă a scăderii ratei infarctului miocardic nefatal și a morții de cauză coronariană; și studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), în care s-a studiat acțiunea fenofibraților versus placebo l-a care s-a adăugat simvastatină la pacienții cu diabet tip 2 nu a reușit să demonstreze o reducere semnificativă a scopului primar, adică a evenimentelor cardiovasculare acute majore. În fiecare dintre aceste studii, subgrupul cu trigliceride bazale crescute a sugerat beneficiu.

În timp ce niacina este cel mai eficient medicament care crește HDL-ul, nu a fost testat pentru capacitatea sa de a reduce riscul de boală cardiovasculară la pacienții cu niveluri plasmatice scăzute de HDL-C. Studiile AIM-HIGH și HPS2-THRIVE sunt studii în curs de desfășurare ale efectului suplimentului de niacină la terapia de bază, cu statine la pacienții cu boală coronariană și HDL-C scăzut. Nu în ultimul rând, deși dozele mici de ulei de pește au fost demonstrate că reduc riscul de evenimente cardiovasculare, dozele mai mari care reduc nivelurile de trigliceride nu au fost testate pentru capacitatea lor de a scădea frecvența evenimentelor cardiovasculare. Dovezi definitive că tratarea axei TG-HDL reduce evenimentele cardiovasculare vin foarte probabil din partea noilor terapii, care sunt mai eficiente la a ținti specific VLDL și/sau particulele HDL.

ABORDAREA CLINICĂ A TERAPIEI DE MODIFICARE A LIPIDELOR Scopul major al terapiei care modifică lipidele la majoritatea pacienților cu perturbări ale metabolismului lipidic este de a preveni ASCVD și complicațiile sale. Managementul bolilor lipidice trebuie susținut de datele clinice, care demonstrează faptul că tratamentul reduce morbiditatea cardiovasculară și mortalitatea, deși extrapolarea rezonabilă a acestor date la subgrupuri specifice este uneori necesară. Clar, nivelurile plasmatice crescute ale LDL-C sunt frecvent asociate cu un risc crescut de ASCVD, iar tratamentul de scădere a nivelurilor plasmatice ale LDL-C reduce riscul de evenimente cardiovasculare clinice atât în prevenția secundară, cât și în cea primară. Deși beneficiul proporțional acumulat din reducerea LDL-C plasmatic pare a fi asemănător pe toată gama de valori LDL-C, reducerea riscului absolut depinde de nivelul de bază al riscului cardiovascular. Ghidurile de tratament dezvoltate de NCEP ATPI-II includ aceste principii. Așa cum a fost descris anterior, anomaliile axei TG-HDL (trigliceride crescute, HDL-C scăzut sau amândouă) apar frecvent la pacienții cu boală coronariană sau care au un risc mare de a face boală coronariană, dar datele clinice care susțin tratamentul acestor anomalii sunt mai puțin convingătoare, iar uneltele farmacologice pentru managementul lor sunt mai limitate. Important este faptul că ghidurile NCEP ATPIII promovează utilizarea de „non-HDL-C" drept o țintă secundară de terapie la pacienții cu niveluri ale trigliceridelor > 200 mg/dL. Ținta pentru non-HDL-C este cu 30 mg/dL mai sus decât cea pentru LDL-C. Astfel, mulți pacienți cu anomalii ale axei TG-HDL necesită terapie suplimentară de reducere a non-HDL-C până la nivelul recomandat.

TRATAMENTUL NEFARMACOLOGIC

Dieta Modificările aduse dietei reprezintă componente importante ale managementului dislipidemiei. Medicul curant trebuie să evalueze conținutul dietei pacientului și să aducă îmbunătățiri acesteia. În cazul pacienților cu LDL-C crescut, grăsimile saturate din dietă și colesterolul trebuie să fie restricționate. Pentru indivizii cu hipertrigliceridemie, aportul de carbohidrați simpli trebuie redus. Pentru hipertrigliceridemia severă (> 1 000 mg/dL),

restricționarea aportului lipidic total este esențială. Cea mai des folosită dietă de scădere a nivelului de LDL-C este „Step I diet" (Dieta de treapta întâi) dezvoltată de American Heart Association. Majoritatea pacienților au o scădere relativ modestă (< 10%) a nivelurilor plasmatice ale LDL-C în cadrul unei diete Step I, în absența unei pierderi ponderale asociate. Aproape toți pacienții au o scădere a nivelurilor plasmatice de HDL-C cu o reducere a cantității de grăsimi totale și saturate din dietă.

Alimente și suplimente O serie de alimente și de suplimente de dietă se asociază cu o reducere modestă a nivelurilor de colesterol plasmatic. Stanolul și esterii sterol din plante sunt disponibili în mai multe alimente, precum în grăsimile tartinabile, dressingurile salatelor și batoanele pentru gustare. Sterolii și esterii sterol din plante interferează cu absorbția colesterolului și reduc nivelurile plasmatice ale LDL-C cu până la apoximativ 10% când sunt consumate de trei ori pe zi. Adăugarea de psyllium, proteine din soia sau drojdie de orez roșu chinezesc (care conține lovastatin) poate avea efecte modeste de scădere a colesterolului. Nu au fost făcute studii controlate în care să se combine aceste opțiuni nonfarmacologice pentru a le descoperi efectele aditive sau sinergice.

Pierderea ponderală și activitatea fizică Tratamentul obezității, dacă se face, poate avea un impact favorabil asupra nivelurilor lipidelor plasmatice și trebuie încurajat. Nivelurile de trigliceride și de LDL-C din plasmă tind să scadă, iar nivelurile HDL-C tind să crească la acești pacienți obezi după pierderea ponderală. Exercițiul aerobic regulat poate avea un efect pozitiv asupra nivelului lipidelor, în mare măsură datorită pierderii ponderale asociate. Exercițiul aerobic are un efect foarte modest de creștere a nivelurilor plasmatice ale HDL-C la majoritatea indivizilor, dar are și beneficii cardiovasculare care depășesc efectele asupra nivelului lipidelor plasmatice.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC Decizia de a folosi terapie medicamentoasă depinde de nivelul de risc cardiovascular. Terapia medicamentoasă pentru hipercolesterolemie la pacienții cu diagnostic de boală coronariană este susținută de datele clinice, așa cum a fost enunțat anterior. Chiar și pacienții cu boală coronariană sau factori de risc care au niveluri „mediocre" de LDL-C beneficiază în urma tratamentului. Tratamentul medicamentos de scădere a nivelurilor LDL-C la pacienții cu boală coronariană are un raport cost-eficiență foarte bun. Pacienții cu diabet zaharat fără boală coronariană cunoscută au risc cardiovascular asemănător cu cei fără diabet, dar cu boală coronariană preexistentă. Ghidurile NCEP ATPIII recomandă stabilirea riscului absolut de eveniment cardiovascular pe o perioadă de 10 ani, folosind un sistem de scoruri cu baza de date a Framingham Heart Study. Pacienții cu un risc absolut de boală coronariană pe 10 ani > 20% sunt considerați „echivalenții riscului de boală coronariană" și trebuie tratați la fel de agresiv ca cei cu boală coronariană preexistentă. Ghidurile actuale NCEP ATPIII necesită terapia medicamentoasă de reducere a LDL-C la < 100 mg/dL la pacienții cu boală coronariană diagnosticată, alte ASCVD (anevrism aortic, boală vasculară periferică sau boală cerebrovasculară), diabet zaharat sau echivalenți ai riscului de boală coronariană și „opțional" să reducă LDL-C la < 70 mg/dL la pacienții cu risc mare de boală coronariană. În funcție de aceste ghiduri, pacienții cu risc echivalent de boală coronariană necesită terapie medicamentoasă care să scadă colesterolul. Pacienții cu risc moderat, cu doi sau mai mulți factori de risc, și un risc absolut pe 10 ani de 10-20% trebuie să fie tratați pentru a obține un nivel țintă al LDL-C de < 130 mg/dL sau „opțional" al LDL-C < 100 mg/dL.

Deși este util să luăm în considerare riscul absolut pe 10 ani când luăm decizii clinice în ceea ce privește terapia medicamentoasă care modifică lipidele, există situații în care riscul pe 10 ani este scăzut, dar riscul pe viață este foarte mare și, așadar, tratamentul este indicat. Un exemplu tipic ar fi un adult tânăr cu FH heterozigotă și un LDL-C > 220 mg/dL. În ciuda riscului absolut pe 10 ani foarte scăzut, chiar și acești pacienți trebuie tratați cu terapie medicamentoasă de reducere a riscului pe viață. Într-adevăr, toți pacienții cu niveluri plasmatice foarte mari ale LDL-C (> 190 mg/dL) trebuie să reprezinte candidați puternici pentru terapie medicamentoasă, chiar și dacă riscul absolut pe 10 ani de boală coronariană nu este crescut. Decizia de a iniția terapia medicamentoasă la indivizii cu niveluri plasmatice ale LDL-C între 130 și 190 mg/dL rămâne controversată și depinde atât de riscul pe 10 ani, cât și de cel pe viață. Deși este de dorit să se evite tratamentul medicamentos la pacienții care sunt puțin probabil candidați la a dezvolta boală coronariană, o mare parte dintre pacienții care ajung să dezvolte această boală au niveluri plasmatice ale LDL-C în acest interval. Prezența altor factori de risc, precum un nivel plasmatic redus de HDL-C (< 40 mg/dL) sau diagnosticul de sindrom metabolic ar susține terapia medicamentoasă (Cap. 18). Alte teste de laborator, precum un nivel plasmatic crescut al apoB, Lp(a) sau proteina C reactivă înalt sensibilă, pot asista în identificarea indivizilor cu risc mare, care trebuie luați în considerare pentru terapie când nivelul lor de LDL-C este în „zona gri".

Tratamentul medicamentos este recomandat și pacienților cu trigliceride > 500 mg/dL care au fost căutați și tratați pentru cauze secundare de hipertrigliceridemie. Scopul este de a reduce trigliceridele plasmatice din perioada postului sub 500 mg/dL, pentru a preveni riscul de pancreatită acută. Când trigliceridele sunt 200-500 mg/dL, decizia de a folosi terapie medicamentoasă depinde de riscul pacientului de a dezvolta chilomicronemie și de evaluarea riscului cardiovascular. Majoritatea studiilor clinice importante cu statine au exclus persoanele cu trigliceridele > 350-450 mg/dL și astfel sunt puține date în ceea ce privește eficacitatea

acestora de a reduce riscul cardiovascular la persoanele cu hipertrigliceridemie. Mai multe date sunt necesare în ceea ce privește eficacitatea relativă a statinelor, a fibraților, niacinei și a uleiurilor de pește în reducerea riscului cardiovascular în acest caz. Terapia combinată este adesea necesară pentru controlul optim al dislipidemiei mixte.

Inhibitorii de HMG-CoA reductază (statinele) HMG-CoA reductaza este o enzimă cheie în biosinteza colesterolului, iar inhibarea acesteia scade sinteza colesterolului. Prin inhibarea biosintezei colesterolului, statinele duc la o creștere a activității receptorului hepatic de LDL. ca un mecanism de contrareglare. și astfel se face un clearance accelerat al LDL circulant, ceea ce duce la o reducere dependentă de doză a nivelurilor plasmatice ale LDL-C. Magnitudinea scăderii nivelului LDL asociată cu tratamentul cu statine variază mult între indivizi, dar odată ce un pacient primește statine, dublarea dozei de statine produce o reducere suplimentară cu circa 6% a nivelului plasmatic de LDL-C. Statinele disponibile la ora actuală diferă în ceea ce privește puterea de reducere a LDL-C (Tabel 21-6). În prezent, nu există dovezi convingătoare că una dintre diferitele statine oferă un avantaj care este independent de efectul asupra LDL-C. Statinele, de asemenea, reduc trigliceridele plasmatice dependent de doză, ceea ce este relativ proporțional cu efectele lor de scădere a LDL-C (dacă trigliceridele sunt < 400 mg/dL). Statinele au un efect redus de creștere al HDL (5-10%) care, de obicei, nu este dependent de doză.

Statinele sunt bine tolerate și pot fi administrate sub formă de tablete o dată pe zi. Efectele secundare posibile includ dispepsie, cefalee, oboseală și dureri musculare sau articulare. Rareori pot apărea miopatie severă sau chiar și rabdomioliză sub tratamentul cu statine. Riscul miopatiei asociate cu administrarea de statine este crescut în cazul vârstei înaintate, al insuficienței renale și al coadministrării de medicamente care interferează cu metabolismul statinelor, printre care eritromicina și antibioticele înrudite, agenții antifungici, medicamentele imunosupresoare și derivații de acid fibric (în special gemfibrozil). Miopatia severă poate fi evitată prin selectarea atentă a pacienților, evitarea medicamentelor care interacționează cu ele și recomandarea de a apela la medic imediat în cazul apariției durerilor musculare inexplicabile. În cazul simptomelor musculare, nivelul creatinkinazei (CK) plasmatice trebuie obținut pentru a documenta miopatia. Nivelurile serice ale CK nu trebuie monitorizate frecvent la pacienții care iau statine ,deoarece un nivel crescut de CK în absența simptomelor nu este un factor de predicție al dezvoltării miopatiei și nu sugerează neapărat necesitatea întreruperii medicamentului.

Altă consecință a terapiei cu statine poate fi creșterea transaminazelor hepatice [alanina (ALT) și aspartatul (AST)]. Acestea trebuie verificate înainte de a începe terapia, la 2-3 luni, apoi în fiecare an. Creșterea substanțială a transaminazelor (mai mult de trei ori limita superioară a normalului) este relativ rară, iar creșterea ușoară spre moderată (între o dată și de trei ori normalul) în absența simptomelor nu obligă la întreruperea tratamentului. Hepatita clinică severă asociată statinelor este extrem de rară, iar tendința este spre o monitorizare mai rară a transaminazelor la pacienții care iau statine. Creșterea asociată statinelor a enzimelor hepatice este reversibilă în cazul întreruperii tratamentului.

Statinele par a fi deosebit de sigure. Metaanalizele efectuate pe studii clinice randomizate controlate cu statine nu sugerează o creștere a bolilor majore necardiace. Statinele reprezintă clasa de elecție pentru reducerea LDL-C și reprezintă, de departe, cea mai folosită clasă de medicamente care scad nivelul lipidelor.

Inhibitorii absorbției colesterolului Colesterolul din lumenul intestinului subțire provine din dietă (aproximativ o treime) și din bilă (aproximativ două treimi) și este absorbit activ de enterocit printr-un proces care implică proteina NPC1L1. Ezetimibul (Tabel 21-6) este un inbihitor al absorbției colesterolului care se leagă direct și inhibă NPC1L1, blocând absorbția intestinală a colesterolului. Ezetimibul (10 mg) inhibă absorbția colesterolului cu până la aproximativ 60%, determinând reducerea transportului sterolilor din alimente către ficat și o creștere a expresiei receptorului hepatic pentru LDL. Reducerea medie a LDL-C plasmatic sub ezetimib (10 mg) este de 18%, iar efectul este aditiv când se combină cu o statină. Efectele asupra nivelurilor trigliceridelor și ale HDL-C sunt neglijabile și nu au fost raportate date în ceea ce privește efectul pe sistemul cardiovascular. Când se combină cu o statină se recomandă monitorizarea transaminazelor hepatice. Singurul rol al ezetimibului în monoterapie este la pacienții care nu tolerează statinele; medicamentul este adesea adăugat tratamentului cu statine la pacienții care necesită o reducere suplimentară a nivelurilor LDL-C.

Sechestranții de acizi biliari (rășini) Sechestranții de acizi biliari leagă acizii biliari la nivel intestinal și promovează excreția lor și nu reabsorbția în ileon. Pentru a menține cantitatea de acizi biliari, ficatul deviază colesterolul către sinteza de acizi biliari. Scăderea conținutului intracelular hepatic de colesterol duce la o up-reglare a receptorului de LDL și la o creștere a clearance-ului LDL din plasmă. Sechestranții de acizi biliari, printre care și colestiramina, colestipolul și colesevelamul (Tabel 21-6), reduc în primul rând nivelurile plasmatice ale LDL-C, dar duc și la o creștere a trigliceridelor plasmatice. Astfel, pacienții cu hipertrigliceridemie nu trebuie tratați cu rășini care leagă acizi biliari. Colestiramina și colestipolul sunt rășini insolubile care trebuie făcute suspensie în lichide. Colesevelamul este disponibil ca tablete, dar, de obicei, necesită până la șase sau șapte tablete pe zi pentru o scădere eficientă a LDL-C. Majoritatea efectelor secundare ale rășinilor

TABELUL 21-6

PRINCIPALELE MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL HIPERLIPIDEMIEI

MEDICAMENT	INDICAȚII MAJORE	DOZA INIȚIALĂ	DOZA MAXIMĂ	MECANISM	EFECTE SECUNDARE FRECVENTE
Inhibitorii HMG-CoA reductazei (statine)	LDL-C crescut			↓ sinteza de colesterol, ↑ receptorii hepatici de LDL, ↓ producția VLDL	Mialgii, artralgii, transaminaze crescute, dispepsie
Lovastatin		20 mg/zi	80 mg/zi		
Pravastatin		40 mg la culcare	80 mg la culcare		
Simvastatin		20 mg la culcare	80 mg la culcare		
Fluvastatin		20 mg la culcare	80 mg la culcare		
Atorvastatin		10 mg la culcare	80 mg la culcare		
Rosuvastatin		10 mg la culcare	40 mg la culcare		
Inhibitorii absorbției de colesterol				↓ absorbția intestinală de colesterol	Transaminaze crescute
Ezetimib	LDL-C crescut	10 mg/zi	10 mg/zi	Receptori LDL	
Sechestranții de acizi biliari	LDL-C crescut			↑ excreția de acizi biliari și receptorii LDL	Balonare, constipație, TG crescute
Colestiramina		4 g/zi	32 g/zi		
Colestipol		5 g/zi	40 g/zi		
Colesevelam		3750 mg/zi	4375 mg/zi		
Acidul nicotinic	LDL-C crescut, HDL-C scăzut, TG crescute			↓ producția VLDL	Flush cutanat, tulburări GI, hiperglicemie, acid uric crescut și teste funcționale hepatice modificate
Eliberare intermediară		100 mg x 3/zi	1 g x 3/zi		
Eliberare continuă		250 mg x 2/zi	1,5 g x 2/zi		
Eliberare extinsă		500 mg la culcare	2 g la culcare		
Derivați de acid fibric	TG crescute, resturi crescute			↑ LPL, ↓ sinteza VLDL	Dispepsie, mialgie, litiază biliară, transaminaze crescute
Gemfibrozil		600 mg x 2/zi	600 mg x 2/zi		
Fenofibrați		145 mg/zi	145 mg/zi		
Acizi grași omega 3	TG crescute	3 g/zi	6 g/zi	↑ catabolismul TG	Dispepsie, diaree, miros de pește al respirației

Abrevieri: GI, gastrointestinal; HDL-C, HDL-colesterol; LDL, lipoprorteine cu densitate joasă; LDL-C, LDL-colesterol; LPL, lipoprotein-lipaza; TG, trigliceride; VLDL, lipoproteine cu densitate foarte joasă.

sunt limitate la tractul gastrointestinal și includ balonare și constipație. Deoarece sechestranții de acizi biliari nu sunt absorbiți sistemic, ei reprezintă o variantă foarte sigură și reprezintă medicamentul de elecție în scăderea colesterolului la copii și la femeile de vârstă fertilă care alăptează, sunt gravide sau ar putea deveni gravide. Sunt eficiente în combinație cu statinele, precum și în combinație cu ezetimibul, și sunt deosebit de folositoare cu unul dintre aceste medicamente sau chiar cu amândouă pentru pacienții greu de tratat sau pentru cei care au intoleranță la statine.

Acidul nicotinic (niacina) Acidul nicotinic sau niacina este un complex de vitamine B care se folosește ca agent de modificare a lipidelor de mai mult de cinci decenii. Niacina reduce fluxul de acizi grași neesterificați (NEFA) spre ficat, care se pare că este mecanismul de reducere a sintezei de trigliceride hepatice și de secreție de VLDL. Recent, s-a demonstrat că un receptor al acidului nicotinic (GPR109A) inhibă eliberarea de NEFA din țesutul adipos, mediind, astfel, efectele niacinei asupra supresiei NEFA. Niacina reduce trigliceridele plasmatice și nivelurile LDL-C și crește concentrația plasmatică a HDL-C (Tabel 21-6), dar se pare că aceste efecte ar putea să nu fie mediate doar de GPR109A. Niacina este, de asemenea, singurul medicament de scădere a lipidelor disponibil momentan care reduce semnificativ nivelurile plasmatice ale

Lp(a) (cu până la 40%). Dacă este prescris și monitorizat adecvat, niacina este sigură și eficientă ca agent hipolipidemiant.

Cel mai frecvent efect advers al niacinei este flush-ul cutanat, care este mediat prin activarea GPR109A la nivelul pielii, ceea ce duce la generarea de prostaglandine D2 (PGD2) și E2 la nivel local. Flush-ul poate fi redus prin formule care încetinesc absorbția și prin administrarea anterioară de aspirină. În Europa este disponibil un produs care blochează receptorul pentru PGD2 și atenuează flush-ul. Apare tahifilaxie rapidă la flush. Terapia cu niacină se începe cu doze mici, care se cresc progresiv până la dozele mari. Niacina cristalină cu eliberare imediată se administrează de trei ori pe zi; niacina cu eliberare susținută se administrează de două ori pe zi, iar cea cu eliberare prelungită se administrează o dată pe zi. Creșterile ușoare ale transaminazelor apar la 15% dintre pacienții tratați cu orice formă de niacină, iar uneori aceste creșteri pot necesita încetarea medicației. Niacina potențează efectul warfarinei, iar aceste două medicamente trebuie prescrise împreună cu grijă. Acanthosis nigricans, o leziune cutanată, de culoare închisă, și maculopatia reprezintă efecte adverse rare ale niacinei. Este contraindicată la pacienții cu ulcer peptic și poate exacerba simptomele refluxului gastroesofagian. Poate crește și nivelul plasmatic al acidului uric și precipita atacurile de gută la pacienții cu predispoziție.

Niacina poate crește nivelurile glucozei plasmatice à jeun. Un studiu efectuat pe pacienții cu diabet zaharat tip 2 a demonstrat doar o ușoară creștere a glicemiei à jeun și lipsa modificărilor semnificative ale nivelului HbA1c în tratamentul cu niacină. În doză mică poate fi folosită pentru a reduce eficient trigliceridele plasmatice și a crește HDL-C fără a afecta controlul glicemiei. Astfel, niacina poate fi folosită la pacienții diabetici, dar trebuie făcute eforturi de optimizare a managamentului diabetului înainte de începerea terapiei cu niacină. Glicemia trebuie monitorizată atent la pacienții nediabetici cu glicemie modificată à jeun după începerea terapiei cu niacină.

Terapia reușită cu niacină necesită educarea atentă și motivarea din partea pacientului. Avantajele sale sunt costul redus și siguranța pe termen lung. Este cel mai eficient medicament disponibil la ora actuală care crește nivelurile HDL-C. Este deosebit de folositor la pacienții cu hiperlipidemie combinată și cu niveluri plasmatice reduse ale HDL-C și este eficient în combinație cu statinele. Datele rezultatelor sunt oarecum limitate în cazul niacinei, dar două studii clinice care evaluează beneficiile acesteia în asociere cu statine la pacienții cu risc foarte mare și cu nivel scăzut al HDL-C sunt în curs de desfășurare.

Derivații de acid fibric (fibrații) Derivații de acid fibric sunt agoniști PPARa, un receptor nuclear implicat în reglarea metabolismului lipidic. Fibrații stimulează activitatea LPL (cresc hidroliza trigliceridelor), reduc sinteza de apoC-III (cresc clearance-ul resturilor lipoproteice), promovează beta-oxidarea acizilor grași și pot reduce producția de trigliceride VLDL. Fibrații sunt cele mai eficiente medicamente disponibile pentru reducerea nivelurilor trigliceridelor și pot crește puțin și nivelurile HDL-C (Tabel 21-6). Au efecte variabile pe LDL-C și la pacienții hipertrigliceridici care se pot asocia, uneori, și cu creșteri ale nivelurilor LDL-C plasmatice.

Fibrații sunt bine tolerați. Cel mai comun efect advers este dispepsia. Miopatia și hepatita apar rar în absența altor agenți care să scadă lipidele. Fibrații promovează secreția de colesterol în bilă și sunt asociați cu creșterea riscului de litiază biliară. Fibrații pot crește nivelul creatininei și trebuie folosiți cu atenție la pacienții cu boală cronică de rinichi. Important este că fibrații pot potența efectul warfarinei și al unor agenți hipoglicemianți orali, astfel încât statusul anticoagulant și glucoza plasmatică trebuie monitorizate atent la pacienții care urmează această terapie.

Fibrații sunt utili și reprezintă o bună terapie de primă linie la pacienții cu hipertrigliceridemie severă (> 500 mg/dL) pentru a preveni pancreatita. Rolul lor la pacienții cu hipertrigliceridemie moderată (200-500 mg/dL), este de a promova reducerea nivelurilor de HDL-C, dar rezultatele în ceea ce privește efectele lor asupra evenimentelor coronariene la acești bolnavi rămân mixte. În cazul pacienților cu un nivel al trigliceridelor < 500 mg/dL rolul fibraților este de a se administra în combinație cu statinele la pacienții selectați cu dislipidemie mixtă. În acest caz, riscul de miopatie poate fi minimizat printr-o atentă selecționare a pacienților și a medicamentelor și trebuie pus cu atenție în balanță față de beneficiul clinic al terapiei.

Acizi grași cu Omega 3 (ulei de pește) Acizii grași polinesaturați N-3 (n-3 PUFA) apar în concentrații mari în pește și în semințele de in. Cel mai des folosite n-3 PUFA pentru tratamentul hiperlipidemiilor sunt cele două molecule active din uleiul de pește: acid eicosapentaenoic (EPA) și acid decohexanoic (DHA). N-3 PUFA au fost concentrați în tablete și în doze de 3-4 g/zi sunt eficienți pentru a scădea nivelurile trigliceridelor à jeun. Uleiul de pește poate determina creșterea nivelurilor LDL-C plasmatic la unii pacienți. Suplimentele de ulei de pește pot fi folosite în combinație cu fibrații, niacina sau statinele, pentru tratamentul hipertrigliceridemiei. De obicei, uleiul de pește este bine tolerat și pare a fi sigur, cel puțin în doze de până la 3-4 g. Deși administrarea uleiului de pește este asociată cu o prelungire a timpului de sângerare, nu există creștere a sângerărilor în cadrul studiilor clinice. O doză mai mică de omega 3 (aproximativ 1 g) a fost asociată cu reducerea evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și este folosit de unii medici în acest scop.

Terapia medicamentoasă combinată Terapia medicamentoasă combinată este frecvent folosită pentru: (1) pacienții care nu reușesc să atingă nivelurile-țintă

de LDL-C și de non-HDL-C în monoterapia cu statine, (2) pacienții cu niveluri crescute combinate de LDL-C și anomalii ale axei TG-HDL și (3) pacienții cu hipertrigliceridemie severă care nu ating nivelul-țintă non-HDL-C doar cu fibrați sau ulei de pește. Când nu se ating nivelurile-țintă LDL-C și non-HDL-C cu monoterapia cu statine, se poate adăuga un inhibitor al absorbției colesterolului sau un sechestrant al acizilor biliari. Combinația de niacină cu o statină este o opțiune atrăgătoare pentru pacienții cu risc înalt, care nu ating nivelul țintă al LDL-C în monoterapia cu statine și care au un nivel scăzut al HDL-C. Invers, la pacienții cu risc înalt ce primesc terapie cu statine și un nivel crescut al trigliceridelor plasmatice, adiția de fibrați sau de ulei de pește este o variantă bună.

Pacienții cu hipertrigliceridemie severă tratați întâi cu fibrați adesea nu reușesc să atingă nivelurile-țintă de LDL-C și de non-HDL-C și astfel reprezintă candidați pentru adăugarea de statine. Coadministrarea de statine și de fibrați este indicată la pacienții cu hiperlipidemie combinată, dar nu există studii clinice care să evalueze eficiența unei combinații statine-fibrați, comparativ fie cu statine, fie cu fibrați singuri, în reducerea evenimentelor cardiovasculare. Siguranța pe termen lung a combinației statine-fibrați este necunoscută. Deoarece coadministrarea de statine și de fibrați este asociată cu o creștere a incidenței miopatiei severe și a rabdomiolizei, pacienții tratați cu această combinație trebuie consiliați atent și monitorizați. Combinația de medicamente trebuie folosită cu grijă la pacienții cu o boală renală subiacentă sau cu insuficiență hepatică, în cazul vârstnicilor, al bolnavilor cronici și în cazul celor cu multiple medicații.

ALTE ABORDĂRI Ocazional, pacienții nu pot tolera niciunul dintre medicamentele care scad lipidele la dozele obișnuite pentru control. Un grup mai mare de pacienți, majoritatea având anomalii lipidice genetice, rămân hipercolesterolici, deși se face terapie medicamentoasă combinată. Acești pacienți au un risc înalt de a dezvolta boala coronariană sau de a progresa către aceasta. Opțiunea preferată pentru managementul pacienților cu hipercolesterolemie severă refractară este afereza LDL, metodă prin care plasma pacientului este trecută printr-o coloană care înlătură selectiv LDL, iar plasma fără LDL revine la pacient. Pacienții cu terapie medicamentoasă combinată, maxim tolerată, care prezintă boală coronariană și un nivel plasmatic al LDL-C > 200 mg/dL sau fără boală coronariană și un nivel plasmatic LDL-C > 300 mg/dL reprezintă candidați pentru afereza LDL o dată la două săptămâni și trebuie trimiși către un centru specializat pentru lipide.

MANAGEMENTUL HDL-C SCĂZUT Nivelurile plasmatice foarte reduse de HDL-C (< 20 mg/dL) acompaniate de trigliceride < 400 mg/dL indică adesea prezența unei boli genetice, precum mutații ale apoA-I, deficit LCAT sau boala Tangier. Nivelurile HDL-C < 20 mg/dL sunt frecvente în cazul hipertrigliceridemiei severe, caz în care atenția trebuie îndreptată către managementul trigliceridelor. Nivelurile HDL-C < 20 mg/dL apar și la indivizii care iau steroizi anabolizanți. Cauzele secundare ale reducerilor moderate ale HDL plasmatic (20-40 mg/dL) trebuie luate în considerare (Tabel 21-5). Fumatul trebuie întrerupt, pacienții obezi trebuie încurajați să piardă în greutate, persoanele sedentare trebuie încurajate să facă mișcare, iar diabeticii trebuie controlați bine. Când este posibil, medicamentele asociate cu niveluri plasmatice reduse ale HDL-C trebuie oprite. Prezența unui nivel plasmatic izolat redus de HDL-C la un pacient cu un nivel plasmatic la limită al LDL-C trebuie luat în considerare pentru o terapie care să scadă nivelul de LDL la indivizii cu risc înalt. Statinele cresc nivelurile plasmatice ale HDL-C doar modest (aproximativ 5-10%). Fibrații au, de asemenea, un efect modest asupra nivelurilor HDL-C plasmatice (cresc nivelurile cu circa 5-15%), cu excepția pacienților cu hipertrigliceridemie coexistentă, unde efectul pe nivelurile HDL poate fi mai mare. Niacina este cel mai eficient agent terapeutic care crește HDL-C disponibil și HDL-C plasmatic cu până la aproximativ 30%, deși unii pacienți nu au creșteri importante ale nivelurilor HDL-C în urma terapiei cu niacină.

Problema dacă intervenția farmacologică este folosită pentru a crește specific nivelurile de HDL-C nu a fost cercetată corespunzător în studiile clinice. La pacienții cu boală coronariană stabilită și niveluri HDL-C mici, ale căror niveluri plasmatice ale LDL-C sunt la sau sub nivelul țintă, poate fi util să inițiem terapia (cu fibrați sau cu niacină) direcționată specific către reducerea trigliceridelor plasmatice și către creșterea nivelului de HDL-C plasmatic. Mai multe date sunt necesare înainte de a se face recomandări pe scară largă de a folosi terapia medicamentoasă specifică, de creștere a nivelurilor HDL-C pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare. Noile abordări de creștere a HDL sunt în curs de dezvoltare și pot ajuta, pe viitor, în această problemă.

Managementul nivelurilor crescute de Lp(a)

Nivelurile crescute de Lp(a) asociază un risc mai mare de ASCVD. Studiile genetice sugerează faptul că această asociere este întâmplătoare, dar nu există dovezi că reducerea nivelurilor plasmatice de Lp(a) scade riscul cardiovascular. Până se fac aceste studii, abordarea terapeutică majoră pentru pacienții cu niveluri plasmatice mari de Lp(a) și boală coronariană stabilită este de a micșora agresiv nivelurile plasmatice de LDL-C. Niacina este singurul medicament disponibil care scade Lp(a) și poate fi luat în considerare în combinație cu statine, în cazul pacienților cu risc foarte mare și cu Lp(a) crescut.

SECȚIUNEA A IV-A

TULBURĂRI CARE AFECTEAZĂ SISTEME ENDOCRINE MULTIPLE

CAPITOLUL 22

TUMORI ENDOCRINE ALE TRACTULUI GASTROINTESTINAL ȘI ALE PANCREASULUI

Robert T. Jensen

CARACTERISTICI GENERALE ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE

Tumorile neuroendocrine gastrointestinale (NET) se dezvoltă din sistemul neuroendocrin difuz al tractului gastrointestinal, care este alcătuit din celule care secret[amine și acizi cu profile hormonale diferite, în funcție de locul de origine. În trecut, tumorile au fost împărțite în tumori carcinoide și tumori endocrine pancreatice (PET), deși clasificările patologice actuale propun ca toate să fie clasificate ca NET gastrointestinale. În acest capitol, termenul de *sindrom carcinoid* a fost păstrat, deoarece este larg folosit. Aceste tumori au fost clasificate inițial ca APUDoame (de la Amin Precursor Uptake and Decarboxilation – precursori aminici absorbiți și decarboxilați), la fel ca și feocromocitoamele, melanoamele și carcinoamele medulare tiroidiene, deoarece împart anumite trăsături citochimice și de asemenea numeroase caracteristici patologice, biologice și moleculare (Tabelul 22-1). Inițial s-a crezut că APUDoamele ar avea aceeași origine embriologică, din celulele crestei neurale, dar acum se știe că celulele secretoare de peptide nu au origine neuroectodermală. Cu toate acestea, conceptul este de ajutor, deoarece aceste tumori au multe asemănări, dar și câteva deosebiri (Tabelul 22-1). În această secțiune, părțile comune ale carcinoidelor și PET-urilor vor fi discutate împreună, iar diferențele majore vor fi discutate separat.

CLASIFICAREA/PATOLOGIA/BIOLOGIA TUMORALĂ A NET

NET sunt formate din lanțuri monomorfe de celule mici și rotunde cu nuclei uniformi; mitozele sunt neobișnuite. Acestea pot fi identificate de probă la examenele histologice de rutină; oricum, astăzi, tumorile sunt în principal recunoscute la examenul histologic după tiparul de colorare datorat proteinelor celulare pe care le împart. Din punct de vedere istoric, se folosea metoda colorării cu argint, în funcție de care tumorile erau clasificate în tumori cu reacție argentafinică, dacă preluau și reduceau argintul, sau argentofilică, dacă nu îl reduceau. Mai recent, se folosește localizarea imunocitochimică a cromograninelor (A, B, C), a enolazei neuronal specifice sau a sinaptofizinei, care sunt considerați markeri ai celulelor neuroendocrine (Tabelul 22-1). Cromogranina A este cea mai folosită în momentul de față.

Din punct de vedere ultrastructural, aceste tumori dețin granule neurosecretorii electron dense și frecvent conțin vezicule mici, clare, care au drept corespondent veziculele sinaptice ale neuronilor. NET sintetizează numeroase peptide, factori de creștere și amine bioactive care pot fi secretate ectopic, dând naștere unui sindrom clinic specific (Tabelul 22-2). Diagnosticul unui sindrom specific se bazează pe trăsăturile clinice ale bolii (Tabelul 22-2) și nu poate fi pus doar pe baza rezultatelor imunohistochimiei. Prezența sau absența unui sindrom clinic specific, de asemenea, nu poate fi prezisă doar în urma imunohistochimiei. Mai mult, anatomo-patologii nu pot diferenția NET benigne de cele maligne, doar dacă metastazele sau invazia sunt confirmate.

Tumorile carcinoide sunt frecvent clasificate în funcție de originea lor anatomică (de exemplu, proenteron, mezenteron, metenteron), deoarece tumorile cu origine embriologică asemănătoare au în comun manifestări funcționale, histochimice și produși de secreție (Tabelul 22-3). Tumorile proenteronului au de obicei un nivel scăzut de serotonină (5-HT); au reacție argentafin negativă, dar sunt argintofilice; ocazional secretă hormoni adrenocorticotropi (ACTH) sau 5-hidroxitriptofan (5-HTP), cauzând un sindrom carcinoid atipic (Fig. 22-1); secretă frecvent mai mulți hormoni și pot metastaza la nivel osos. Produșii de secreție produc rar un sindrom clinic. Tumorile carcinoide ale mezenteronului produc o reacție argentafin pozitivă, au un conținut mare de serotonină, cel mai frecvent determină un sindrom carcinoid tipic atunci când metastazează

TABELUL 22-1

CARACTERISTICI GENERALE ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE [CARCINOIDE, TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE (PET)]

A. Împart markeri celulari neuroendocrini comuni (identificarea lor este utilă pentru diagnostic)
   1. Cromograninele (A,B,C) sunt proteine solubile monomerice acide, care se află în granule secretorii mari. Cromogranina A este cea mai folosită în prezent.
   2. Enolaza specific neuronală (NSE) este dimerul γ-γ al enolazei și este un marker de citosol al diferențierii neuroendocrine.
   3. Sinaptofizina este o glicoproteină membranară integrală cu o greutate moleculară de 38 000, care se află în mici vezicule neuronale și tumorale neuroendocrine.

B. Asemănări patologice
   1. Toate sunt APUDoame absorbind precursorii aminici pe care ulterior îi decarboxilează.
   2. Din punct de vedere ultrastructural, au granule secretorii cu miez dens (> 80 nm).
   3. Histologic, se aseamănă, având puține mitoze și nuclei uniformi.
   4. Sintetizează frecvent numeroase peptide/amine, care pot fi detectate imunocitochimic, chiar dacă nu au fost secretate.
   5. Prezența sau absența sindromului clinic sau a tipului tumoral nu pot fi prezise de studiile imunocitochimice.
   6. Clasificările histologice nu prevăd comportamentul biologic al tumorilor, doar invazia sau prezența metastazelor definesc malignitatea acestor tumori.

C. Asemănări ale comportamentului biologic
   1. În general au o creștere lentă, deși unele sunt agresive.
   2. Secretă peptide/amine biologic active, care pot cauza sindroame clinice.
   3. În general au un număr mare de receptori de somatostatină, care pot fi folosiți atât pentru localizare, cât și pentru tratament.

D. Asemănări/deosebiri în anomaliile moleculare
   1. Asemănări
      a. Rar – mutații ale oncogenelor frecvente (*ras, jun, fos* etc.).
      b. Rar – mutații ale genelor supresor tumorale (p53, retinoblastom).
      c. Mutații ale locusurilor MEN1 (11q13) și $p16^{INK4a}$ (9p21) apar în proporție de 10-45%.
      d. Metilarea diverselor gene apare în 40-87% dintre cazuri (domeniul asociat familiei ras I, p14, p16, O^6 metil guanozin metiltransferaza, receptorul β al acidului retinoic).
   2. Diferențe
      a. PET – pierderea 1p(21%), 3p (8-47%), 3q (8-41%), 11q (21-62%), 6q(18-68%). Amplificare pe 17q (10-55%), 7q (16-68%), 4q (33%).
      b. Carcinoide – pierderea 18q(38-67%)> 18p(33-43%) > 9p, 16q21 (21-23%). Amplificare pe 17q, 19p (57%), 4q(33%), 14q(20%).

Abreviere: MEN 1, neoplazie endocrină multiplă tip 1.

(Tabelul 22-3, Fig. 22.-1), eliberează serotonină și tahikinine (substanța P, neuropeptidul K, substanța K), secretă rar 5-HTP sau ACTH și mult mai rar metastazează osos.

Carcinoidele de metenteron (rect, colon transvers, colon descendent) dau reacție argentafin negativă, sunt frecvent argentafile, rar conțin 5-HT sau determină sindromul carcinoid (Fig. 22-1,Tabelul 22-3), secretă arareori 5-HTP sau ACTH, conțin numeroase peptide și pot metastaza osos.

Tumorile pancreatice endocrine pot fi clasificate în nouă categorii, bine stabilite, de sindroame funcționale specifice (Tabelul 22-2), cinci posibile sindroame funcționale specifice (PET secretoare de calcitonină, renină, hormon luteinizant, eritropoietină sau factor de creștere insulin-like tip II) (Tabelul 22-2) și în PET nefuncționale (tumori secretoare de polipeptide pancreatice; PPoame). Alte sindroame funcționale determinate de hormoni cauzate de tumori nonpancreatice (de obicei cu localizare intraabdominală) au fost descrise foarte rar și nu sunt incluse în tabelul 22-2. Acestea includ secreția peptidului-2 glucagon-like (GLP-2) care determină hipertrofie viloasă (enteroglucagonom), secreție de GLP-1 care determină hipoglicemie și tranzit întârziat, și tumori ovariene secretante de peptid tirozin tirozin (PYY), care cauzează constipație și alterarea motilității intestinale. Fiecare dintre sindroamele funcționale enumerate în Tabelul 22-2 este asociat cu anumite simptome specifice cauzate de hormonul secretat. Pe de altă parte, PET nefuncționale nu produc sindroame clinice specifice, deoarece nu eliberează produși de secreție. Termenul de „nefuncțional" este impropriu în adevăratul sens al cuvântului, deoarece frecvent aceste tumori secretă ectopic mai multe peptide [polipeptidul pancreatic (PP), cromogranina A, ghrelina, neurotensina, subunități α ale gonadotropinei corionice umane, enolaza specific neuronală]; totuși, ele nu determină un sindrom clinic specific. Simptomele cauzate de PET nefuncționale sunt datorate în întregime tumorii per se.

Tumorile carcinoide se pot găsi în aproape orice țesut al tractului gastrointestinal (Tabelul 22-3); cu toate acestea, în prezent majoritatea (70%) își au originea în unul dintre următoarele trei locuri: bronhii, jejuno-ileon sau colon/rect.

TABELUL 22-2

SINDROAME ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE

NUME	PEPTIDE BIOLOGIC ACTIVE SECRETATE	INCIDENȚĂ (CAZURI NOI/ POPULAȚIE DE 10^6/AN)	SEDIUL TUMORII	MALIGNITATE, %	ASOCIERE CU MEN 1, %	SIMPTOME/SEMNE PRINCIPALE
I. Sindrom funcțional specific dovedit						
A. Tumoră carcinoidă						
Sindrom carcinoid	Serotonină, posibil tahikinine, motilină, prostaglandină E	0,5-2	Mezenteron (75-87%) Proenteron (2-33%) Metenteron (1-8%) Necunoscut (2-15%)	95-100	Rară	Diaree (32-84%) Flush (63-75%) Durere (10-34%) Astm bronșic (4-18%) Boală cardiacă (11-41%)
B. Tumoră endocrină pancreatică						
Sindromul Zollinger Ellison	Gastrină	0,5-1,5	Duoden (70%) Pancreas (25%) Alte localizări (5%)	60-90	20-25	Durere (79-100%) Diaree (30-75%) Simptome esofagiene (31-56%)
Insulinom	Insulină	1–2	Pancreas(> 99%)	<10	4–5	Simptome ale hipoglicemiei (100%)
VIPom (Sindromul Verner – Morrison, holera pancreatică, WDHA)	Peptidul intestinal vasoactiv	0,05-0,2	Pancreas (90%, adult) Altele (10%, nervos, adrenal, periganglionar)	40–70	6	Diaree (90-100%) Hipokaliemie (80-100%) Deshidratare (83%)
Glucagonom	Glucagon	0,01-0,1	Pancreas (100%)	50–80	1–20	Rash (67-90%) Intoleranță la glucoză (38-87%) Scădere ponderală (66-96%)
Somatostatinom	Somatostatină	Rară	Pancreas (55%) Duoden/jejun (44%)	>70	45	Diabet zaharat (63-90%) Litiază biliară (65-90%)
GRFom	Hormonul de eliberare a hormonului de creștere	Necunoscută	Pancreas (30%) Plămân (54%) Jejun (7%) Altele (13%)	>60	16	Acromegalie (100%)
ACTHom	ACTH	Rară	Pancreas (4-16%, din toate sindroamele Cushing de cauză ectopică)	>95	Rar	Sindrom Cushing (100%)
PET care determină sindrom carcinoid	Serotonină, ?tahikinină	Rară (43 de cazuri)	Pancreas (< 1% din toate carcinoidele)	60–88	Rară	La fel ca la sindromul carcinoid descris mai sus
PET care determină hipercalcemie	PTHrP, alți hormoni necunoscuți	Rară	Pancreas (cauză rară de hipercalcemie)	84	Rară	Dureri abdominale din cauza metastazelor hepatice
II. Posibil sindrom funcțional specific						
PET secretor de calcitonină	Calcitonină	Rară	Pancreas (sunt o cauză rară de hipercalcitoninemie)	>80	16	Diaree (50%)
PET secretor de renină	Renină	Rară	Pancreas	Necunoscută	Nu	Hipertensiune arterială

(continuarea pe pagina următoare)



TABELUL 22-2

SINDROAME ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE

NUME	PEPTIDE BIOLOGIC ACTIVE SECRETATE	INCIDENȚĂ (CAZURI NOI/ POPULAȚIE DE 10^6/AN)	SEDIUL TUMORII	MALIGNITATE, %	ASOCIERE CU MEN 1, %	SIMPTOME/SEMNE PRINCIPALE
II. Posibil sindrom funcțional specific (*continuare*)						
PET secretor de hormon luteinizant	Hormon luteinizant	Rară	Pancreas	Necunoscută	Nu	Anovulație, virilizare (la femei); libidou scăzut (la barbați)
PET secretor de eritropoietină	Eritropoietină	Rară	Pancreas	100	Nu	Policitemie
PET secretor de IF II	Factor de creștere insulin-like tip II	Rară	Pancreas	Necunoscută	Nu	Hipoglicemie
III. Fără sindrom funcțional						
PPom/ nefuncțional	Niciunul	1–2	Pancreas (100%)	>60	18–44	Scădere ponderală (30-90%) Masă abdominală (10-30%) Durere (30-95%)

Abrevieri: ACTH, hormonul adrenocorticotrop; GRFom, tumoră endocrină pancreatică secretantă de factor de eliberare a hormonului de creștere; IF-II, factorul de creștere insulin-like 2; MEN, neoplazie endocrină multiplă; PET, tumoră endocrină pancreatică; PPom, tumoră secretantă de polipeptide pancreatice; PTHrP, peptidul legat de hormonul paratiroidian; VIPom, tumoră secretantă de peptid vasoactiv intestinal; WDHA, sindromul diareei apoase, hipokalemiei și aclorhidriei.

TABELUL 22-3

SEDIUL TUMORILOR CARCINOIDE, FRECVENȚA METASTAZELOR ȘI ASOCIEREA CU SINDROMUL CARCINOID

	LOCALIZARE (%DIN TOTAL)	INCIDENȚA METASTAZELOR	INCIDENȚA SINDROMULUI CARCINOID
Proenteron			
Esofag	< 0,1	—	—
Stomac	4,6	10	9,5
Duoden	2,0	—	3,4
Pancreas	0,7	71,9	20
Veziculă biliară	0,3	17,7	5
Bronhii, plămân, trahee	27,9	5,7	13
Mezenteron			
Jejun	1,8	58,4	9
Ileon	14,9	—	9
Diverticul Meckel	0,5	38,8	13
Apendice	4,8	51	<1
Colon	8,6	32	5
Ficat	0,4	2	—
Ovar	1,0	32	50
Testicule	<0,1	—	50
Metenteron			
Rect	13,6	3,9	—

Sursă: localizarea este preluată din datele PAN-SEER (1973-1999), iar incidența metastazelor din datele SEER (1992-1999), raportate de I. M. Modlin și colab.: Cancer 97:934, 2003. Incidența sindromului carcinoid este preluată din studiul a 4 349 de cazuri din 1950 până în 1971, raportată de J. D. Godwin: Cancer 36:560, 1975.

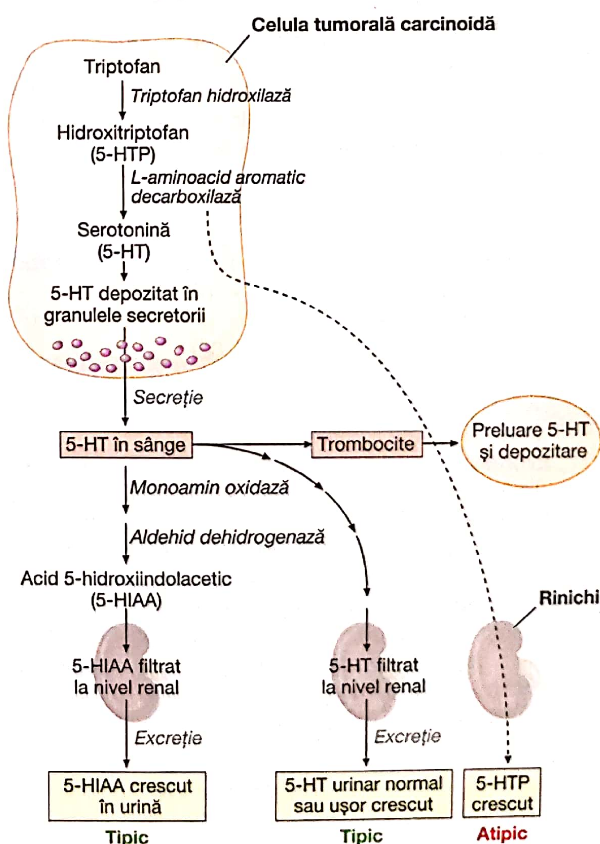


FIGURA 22-1
Sinteza, secreția și metabolismul serotoninei (5-HT) la pacienții cu sindrom carcinoid tipic sau atipic.

În trecut, tumorile carcinoide erau cel mai frecvent raportate la nivelul apendicelui (40%); însă în prezent, bronhiile/plămânul, rectul și intestinul subțire sunt cele mai frecvente sedii ale acestor tumori. În general, tumorile carcinoide gastrointestinale sunt cele mai frecvente, reprezent\nd 64%, pe locul doi aflându-se tractul respirator cu un procent de 28%. Atât rasa, cât și sexul influențează frecvența și distribuția tumorilor carcinoide. Americanii de origine africană au o incidență crescută a carcinoidelor, cele rectale fiind cele mai frecvente. Femeile au o incidență mai scăzută a carcinoidelor de intestin subțire și a celor pancreatice.

Deși este utilizat la scară largă și folosit și aici, termenul de *tumoră endocrină pancreatică* este impropriu, deoarece aceste tumori pot apărea în aproape întreg pancreasul (insulinoame, glucagonoame, PET nefuncționale, PET care determină hipercalcemie), sau atât pancreatic, cât și extrapancreatic [gastrinoame, VIPoame (peptidul intestinal vasoactiv), somatostatinoame, GRFoame (factorul eliberator al hormonului de creștere)]. PET mai sunt numite și tumorile insulelor celulare; oricum, folosirea acestui termen nu este încurajată, pentru că încă nu s-a dovedit că aceste tumori au punct de plecare în insulele celulare pancreatice și multe pot fi localizate în afara pancreasului.

Mai multe sisteme de clasificare au fost propuse atât pentru tumorile carcinoide, cât și pentru PET. Clasificarea realizată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a propus ca toate aceste tumori să fie clasate ca tumori neuroendocrine gastrointestinale (incluzând PET-urile și carcinoidele), împărțindu-le în trei mari categorii: (1a) NET bine diferențiate, (1b) carcinoame neuroendocrine bine diferențiate cu grad mic de malignitate și (2) carcinoame neuroendocrine slab diferențiate, care sunt de obicei carcinoame cu celule mici, cu grad înalt de malignitate. Termenul de *carcinoid* este sinonim cu NET bine diferențiate (1a). Această clasificare se împarte la rândul ei în funcție de sediul tumorii și de biologia tumorală. De asemenea, pentru prima dată a fost propusă o clasificare TNM standard pentru tumorile neuroendocrine gastrointestinale. Clasificările OMS, TNM și sistemul de gradare au fost propuse pentru a facilita compararea și evaluarea trăsăturilor clinice, patologice, a factorilor de prognostic și a rezultatelor tratamentului tumorilor neuroendocrine gastrointestinale în diferite studii. (Tabelul 22-4)

TABELUL 22-4

FACTORII DE PROGNOSTIC AI TUMORILOR NEUROENDOCRINE

I. PET și tumori carcinoide:
- Prezența metastazelor hepatice ($p < .001$)
- Extensia metastazelor hepatice ($p < .001$)
- Prezența metastazelor ganglionare ($p < .001$)
- Profunzimea invaziei ($p < .001$)
- Rata de creștere mare a tumorii
- Niveluri crescute de fosfatază alcalină serică ($p = .003$)
- Localizarea tumorii primare ($p < .001$)
- Dimensiunea tumorii primare ($p < .005$)
- Diferite caracteristici histologice
  - Diferențierea tumorii ($p < .001$)
  - Indici de înaltă creștere (index $K_{i\text{-}67}$ crescut, expresia PCNA)
  - Număr crescut al mitozelor ($p < .001$)
  - Prezența necrozei
  - Prezența citocheratinei 19 ($p < .02$)
  - Invazie vasculară sau perineurală
  - Densitatea vasculară (densitatea microvascularizației scăzută, densitate limfatică crescută)
  - Expresia crescută a metaloproteinazei CD10 (succesiv în toate gradele de tumori neuroendocrine)
  - Caracteristici ale citometriei în flux (aneuploidie)
  - Expresie crescută a VEGF (doar în gradele mici sau în tumorile neuroendocrine bine diferențiate)
- WHO, TNM și clasificări de gradare
- Prezența unei tumori neuroendocrine pancreatice înaintea unei tumori gastro-intestinale asociată cu un progostic mai prost ($p = .0001$)
- Vârsta înaintată ($p < .01$)

II. Tumori carcinoide
- Prezența sindromului carcinoid
- Rezultatele analizelor de laborator [niveluri urinare 5-HIIA ($p < .01$), neuropeptidul plasmatic K ($p < .05$), cromogranina A serică ($p < .01$)]
- Prezența unei neoplazii secundare
- Sexul masculin ($p < .001$)
- Modul de descoperire (accidental > simptomatic)
- Constatări moleculare [expresia TGF-α ($p < .05$), pierderea heterozigozității cromozomului 16q sau amplificarea cromozomului 4p ($p < .05$)]
- Clasificări OMS, TNM și de gradare
- Caracteristici moleculare [amplificarea în cromozomul 14, pierderea 3p13 (carcinoidul ileal), upreglarea Hoxc6]

III. PET
- Supraexpresia genelor Ha-Ras sau a p53
- Sexul feminin
- Absența sindromului MEN 1
- Prezența tumorilor nefuncționale (în unele studii, nu în toate)
- Clasificări OMS, TNM și de gradare
- Rezultatele analizelor de laborator (cromogranina A crescută în unele studii, gastrinoame – nivel crescut de gastrină)
- Constatări moleculare [expresia HER2/*neu* crescută ($p = .032$); pierderea heterozigozității cromozomilor 1q, 3p, 3q sau 6q ($p = .0004$); Supraexprimarea receptorului pentru EGF ($p = .034$); amplificare pe cromozomii 7q, 17q, 17p, 20q); alterări în gena VHL (deleție, metilare).

Abrevieri: 5-HIIA, acid 5-hidroxiindolacetic; chr, cromozom; EGF, factorul de creștere epidermică; Ki-67, antigenul nuclear asociat proliferării recunoscut de anticorpul monoclonal Ki-67; LOH, pierderea heterozigozitații; MEN, neoplazie endocrină multiplă; NET, tumoră neuroendocrină; PCNA, antigenul nuclear al proliferării celulare; PET, tumoră pancreatică neuroendocrină; TGF-α, factorul de transformare al creșterii α; TNM, tumoră, nodul, metastază; VEGF, factorul endotelial de creștere vasculară; OMS, Organizația Mondială a Sănătății.

Incidența exactă a tumorilor carcinoide sau a PET variază în funcție de criteriile luate în considerare, tumorile simptomatice sau toate tumorile. Incidența carcinoidelor clinic exprimate este între 7-13 cazuri/un milion de locuitori pe an, pe când oricare alt carcinoid malign a fost raportat după autopsie ca având o incidență de 21-84 cazuri/un milion de locuitori pe an. Incidența NET gastrointestinale este de aproximativ 25-50 de cazuri la un milion de persoane în Statele Unite, ceea ce le face mai rare decât adenocarcinoamele tractului GI. Chiar și așa, incidența lor a crescut de șase ori în ultimii 30 de ani. PET clinic exprimate au o prevalență de 10 cazuri/un milion de locuitori, insulinoamele, gastrinoamele și PET nefuncționale având o incidență de 0.5-2 cazuri/un milion de locuitori pe an (Tabelul 22-2).VIPoamele sunt de două până la opt ori mai puțin frecvente, glucagonoamele de 17 până la 30 ori mai puține, iar somatostatinoamele sunt cel mai puțin frecvente. La autopsie, între 0,5-1,5% din toate cazurile au PET; cu toate acestea, în mai puțin de 1 din 1 000 de cazuri a fost vorba de o tumoră funcțională.

Atât tumorile carcinoide, cât și PET se comportă în mod obișnuit ca tumori maligne (Tabelul 22-2 și 22-3). Cu excepția insulinoamelor care în mai puțin de 10% dintre cazuri sunt maligne, între 50-100% dintre PET sunt maligne, în diferite stadii de evoluție. În ceea ce privește tumorile carcinoide, procentul tumorilor maligne variază în funcție de sediul tumoral. Incidența metastazelor variază mult pentru cele trei cele mai frecvente localizări, de la 58% pentru jejuno-ileon > 6% plămân/bronhii > rect (4%) (Tabelul 22-3). Un număr de factori, enumerați în Tabelul 22-4, influențează rata de supraviețuire și agresivitatea tumorilor, atât pentru tumorile carcinoide, cât și pentru PET. Pacienții cu PET (exceptând insulinoamele) au în general un prognostic mai prost decât cei cu NET GI (carcinoide). Cel mai important factor de prognostic și singurul de altfel, este reprezentat de prezența metastazelor hepatice, fapt rezultat din studii simple și complexe, atât pentru tumorile carcinoide, cât și pentru PET. În mod particular, în ceea ce privește dezvoltarea metastazelor hepatice, un rol important îl are dimensiunea tumorii primare. De exemplu, în cazul tumorilor carcinoide de intestin subțire, cea mai importantă cauză de sindrom carcinoid este reprezentată de prezența metastazelor hepatice (Tabelul 22-2), metastazele dezvoltându-se în 15-25% dintre cazuri dacă diametrul tumorii este < 1 cm, în 58-80% dintre cazuri dacă este între 1-2cm și în > 75% dintre cazuri dacă diametrul este > 2 cm. Date similare există și în cazul gastrinoamelor și al altor PET, unde se pare că mărimea tumorii primare este un important factor de predicție în ceea ce privește dezvoltarea metastazelor hepatice, independent de alte cauze. Prezența metastazelor la nivelul ganglionilor limfatici; profunzimea invaziei; rata rapidă de creștere; diferite caracteristici histologice [grad de diferențiere, rata mitozelor, indicii de creștere, densitatea vascularizației, factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) și expresia metaloproteinazei CD10]; necroza; prezența citocheratinei; niveluri crescute de fosfatază alcalină; vârsta înaintată, stadii avansate în clasificarea OMS, TNM sau sistemele de gradare și rezultatele citometriei în flux, cum ar fi prezența aneuploidiei, sunt toți factori importanți de prognostic în dezvoltarea bolii metastatice (Tabelul 22-4). Pentru pacienții cu tumori carcinoide, alți factori de prognostic negativ sunt reprezentați de dezvoltarea sindromului carcinoid (în special dezvoltarea bolii cardiace carcinoide), sexul masculin, prezența unei tumori simptomatice sau niveluri crescute ale unor markeri tumorali [acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIIA), neuropeptidul K, cromogranina A] plus prezența altor trăsături moleculare. PET-urile sau gastrinoamele au fost cel mai bine studiate PET pe termen lung, prognosticul negativ este dat de sexul feminin, supraexprimarea oncogenei Ha-ras sau a genei p53, absența

TABELUL 22-5

SINDROAME GENETICE ASOCIATE CU O INCIDENȚĂ CRESCUTĂ A TUMORILOR NEUROENDOCRINE (NET) [CARCINOIDE SAU TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE (PET)]

SINDROMUL	LOCUL MUTAȚIEI GENETICE ȘI PRODUSUL GENEI	PREZENȚA/FRECVENȚA NET
Neoplazie endocrină multiplă tip-1 (MEN1)	11q13 (codează menina, o proteină de 610-aminoacizi)	80-100% dezvoltă PET (microscopic), 20-80% (clinic): (nefuncțional > gastrinom > insulinom) Carcinoide: gastric (13-30%), bronșic/timic (8%)
Boala von Hippel-Lindau	3q25 (codează o proteină de 213-aminoacizi)	12-17% dezvoltă PET (aproape întotdeauna nefuncțional)
Boala von Recklinghausen's [neurofibromatoza 1 (NF-1)]	17q11.2 (codează neurofibromina, o proteină de 2 485-aminoacizi)	0-10% dezvoltă PET, somatostatinom duodenal primar (de obicei nefuncțional). Rar apar insulinoame, gastrinoame
Scleroza tuberoasă	9q34 [(TSC1) codeaza hamartina, o proteină de 1 164-aminoacizi]; 16p13 [(TSC2) codează tuberina, o proteină de 1 807-amnoacizi]	În mod neobișuit dezvoltă PET [nefuncțional și funcțional (insulinom, gastrinom)]

neoplaziei endocrine multiple 1 (MEN1) și niveluri crescute ale diferiților markeri tumorali (cromogranina A, gastrina) plus prezența altor trăsături moleculare (Tabelul 22-4).

Din cauza modificărilor genetice, un număr de boli sunt asociate cu un risc crescut în a dezvolta tumori neuroendocrine (**Tabelul 22-5**). Fiecare dintre acestea este cauzată de pierderea unei posibile gene supresoare tumorale. Cea mai importantă este MEN 1, o boală autozomal dominantă, determinată de un defect al exonului genei 10 de pe cromozomul 11q13, care codifică o proteină nucleară de 610 aminoacizi numită menină (Capitolul 23). Dintre pacienții cu MEN 1, 95-100% dezvoltă hiperparatiroidism datorită hiperplaziei paratiroidelor, 80-100% PET, 54-80% adenoame pituitare, 27-36% adenoame adrenale, 8% carcinoide bronșice, 8% carcinoide timice și 13-30% carcinoide gastrice la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison (ZES), tumori ale pielii [angiofibroame (88%), colagenoame (72%)], tumori ale sistemului nervos central (CNS) [meningioame (<8%)] și tumori de mușchi neted [leiomioame, leiomiosarcoame (1-7%)] . Din pacienții cu MEN 1, 80-100% dezvoltă PET nefuncționale (majoritatea sunt microscopice, 0-13% fiind mari/simptomatice); PET funcționale apar la 20-80% în diferite studii din care o medie de 54% dezvoltă sindromul Zollinger-Ellison, 18% insulinoame, 3% glucagonoame, 3% VIPoame și <1% GRFoame sau somatostatinoame. MEN 1 se regăsește la 20-25% din pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, la 4% din cei cu insulinoame și într-un procent scăzut (< 5%) la pacienții cu alte PET-uri.

Există trei facomatoze asociate tumorilor neuroendocrine: boala von Hippel-Lindau (VHL), boala von Recklinghausen [neurofibromatoză (NF) tip 1] și scleroza tuberoasă (boala Bourneville) (Tabelul 22-5). VHL este o boală autozomal dominantă, cauzată de mutația unei gene de pe cromozomul 3p25 care codează o proteină de 213 aminoacizi care interacționează cu familia proteinelor de elongare, funcționând ca un regulator al transcripției (Cap. 6, 23).

Dintre pacienții cu hemangioblastom cerebelos, cancer renal și feocromocitom, 10-17% vor dezvolta o PET. Majoritatea sunt nefuncționale, deși au fost raportate insulinoame și VIPoame. Cei cu NF-1 (boala von Recklinghausen) au un defect genetic pe cromozomul 17q11.2 care codează neurofibromina, o proteină de 2845 aminoacizi, care funcționează în celulele normale ca un supresor al cascadei de semnalizare ras. 10% dintre acești pacienți vor dezvolta o tumoră carcinoidă de tract gastrointestinal superior, localizată mai frecvent în regiunea periampulară (54%). Multe dintre aceste tumori sunt clasificate ca fiind somatostatinoame, deoarece conțin somatostatină la imunohistochimie; însă, ele în mod obișnuit nu secretă somatostatină și rar produc un sindrom clinic de somatostatinom. NF-1 a fost excepțional asociată cu insulinoame și cu sindromul Zollinger-Ellison. În schimb, NF-1 a fost raportat la 48% dintre toate somatostatinoamele duodenale și la 23% dintre tumorile carcinoide ampulare.

Scleroza tuberoasă este cauzată fie de mutații ale hamartinei (TSC1), o proteină de 1 164 de aminoacizi, fie ale tuberinei (TSC2), care conține 1 807 aminoacizi. Ambele proteine sunt implicate în căi ale semnalizării fosfatidilinozitol 3 kinazei și ale mTor. Puține cazuri au fost raportate la acești pacienți, cazuri care includ PET funcționale și nefuncționale (Tabelul 22-5).

În comparație cu cele mai frecvente tumori neuroendocrine, cum ar fi carcinomul sânului, al colonului, al plămânului sau al stomacului, nici tumorile carcinoide, nici PET-urile nu prezintă mutații ale oncogenelor comune (*ras*, *myc*, *fos*, *src*, *jun*) sau ale genelor supresor tumorale (p53, gena susceptibilității la retinoblastom), fapt care s-a dovedit a fi important în patogeneza moleculară (Tabelul 22-1). Mutații care ar putea fi importante pentru patogeneză includ modificări ale genei *MEN1*, ale genei supresor tumorală p16/MTS1 și ale genei *DPC4/Smad 4*; amplificarea protooncogenei HER-2/*neu*; mutații ale factorilor de transcripție [Hoxc6 (carcinoide gastrointestinale)], ale factorilor de creștere și ale expresiei receptorilor lor; metilarea unui număr de gene care duce probabil la inactivarea acestora; deleții ale unor gene supresor tumorale necunoscute și de asemenea, inserții în alte gene necunoscute (Tabelul 22-1). Studii comparative de hibridizare genetică, de tipare alelică și de analiză a polimorfismului unic nucleotidic ale întregului genom au arătat că pierderile și câștigurile cromozomiale sunt obișnuite pentru PET-uri și tumori carcinoide, însă diferă între aceste două NET, iar unele au semnificație prognostică (Tabelul 22-4). Mutații ale genei *MEN 1* au probabil o importanță particulară. În 93% dintre PET-urile sporadice (la pacienții fără MEN 1) există o pierdere a heterozigozității pe locusul MEN 1 de pe cromozomul 11q13 și, de asemenea, la 26-75% dintre tumorile carcinoide sporadice. Mutații ale genei *MEN 1* au fost raportate la 31-34% dintre gastrinoamele sporadice. Prezența unui anumit număr dintre aceste modificări moleculare (PET sau carcinoid) se corelează cu rata de creștere a tumorii, dimensiunea tumorii și extensia sau gradul de invazie a bolii, având semnificație prognostică.

TUMORILE CARCINOIDE ȘI SINDROMUL CARCINOID

CARACTERISTICI ALE CELOR MAI FRECVENTE TUMORI CARCINOIDE GASTROINTESTINALE

Carcinoide apendiculare

Carcinoidele apendiculare, cu localizare mai frecventă la vârful apendicelui, sunt diagnosticate 1 la fiecare 200-300 de apendicectomii. Majoritatea (> 90%) au diametrul < 1 cm, fără metastaze, fapt care reiese din studii mai vechi, dar în studiile recente s-a demonstrat că între 2-35% au metastaze (Tabelul 22-3). Din datele SEER, reiese că din 1 570 de carcinoide apendiculare, 62% au fost localizate, 27% aveau metastaze regionale și 8 aveau metastaze la distanță. Aproximativ 50% dintre cele cu dimensiuni între 1 și 2 cm au metastazat în ganglionii limfatici. Procentul acestor tumori din numărul total de carcinoide a scăzut de la 43,9% (1950-1969) la 2,4% (1992-1999).

Carcinoidele intestinului subțire

Carcinoidele intestinului subțire reprezintă o treime dintre tumorile intestinului subțire, fapt ce reiese din mai multe studii de chirurgie. Acestea sunt frecvent multiple; 70-80% sunt la nivelul ileonului și 70% dintre cele până în 6 cm, la nivelul valvei ileo-cecale. 40% au diametrul sub 1 cm, 32% au diametrul între 1-2 cm și 29% îl au mai mare de 2 cm. Între 35 și 70% se asociază cu metastaze (Tabelul 22-3). Caracteristic acestor tumori este producerea unei importante reacții fibrotice care poate determina obstrucție intestinală. Metastazele la distanță apar 30-60% în ficat, 3% în os și 4% în plămân. Dimensiunea tumorii reprezintă un factor important în apariția metastazelor, lucru menționat și mai sus. Chiar și așa, o parte dintre tumorile carcinoide mici ale intestinului subțire (< 1 cm) au metastaze în 15-25% dintre cazuri, pe când pentru tumorile cu diametrul între 1-2 cm, procentul va crește la 58-100%. Carcinoidele se dezvoltă și la nivelul duodenului, 31% având metastaze. Carcinoidele intestinului subțire sunt cea mai importantă cauză de sindrom carcinoid și vor fi discutate în secțiunea următoare (Tabelul 22-6).

Carcinoidele rectale

Carcinoidele rectale reprezintă 1-2% din totalul tumorilor rectale. Se diagnostichează aproximativ 1 la fiecare 2 500 de proctoscopii. Aproape toate sunt localizate între 4 și 13 cm deasupra liniei dințate. Majoritatea sunt mici, 60-80% având diametrul < 1 cm și foarte rar metastazează (5%). Tumorile cu dimensiuni între 1 și 2 cm pot metastaza în 5-30% dintre cazuri, iar cele > 2 cm în 70% dintre cazuri, deși sunt foarte rare.

TABELUL 22-6

CARACTERISTICILE CLINICE ALE PACIENȚILOR CU SINDROM CARCINOID

	LA PREZENTARE	ÎN CURSUL BOLII
SIMPTOME/SEMNE		
Diaree	32–73%	68–84%
Flush	23–65%	63–74%
Durere	10%	34%
Astm/wheezing	4–8%	3–18%
Pelagră	2%	5%
Niciunul	12%	22%
Boală cardiacă carcinoidă prezentă	11%	14–41%
DEMOGRAFIE		
Bărbați	46–59%	46–61%
Vârstă		
Medie	57 ani	52–54 ani
Interval	25–79 ani	9–91 ani
LOCALIZAREA TUMORALĂ		
Proenteron	5–9%	2–33%
Mezenteron	78–87%	60–87%
Metenteron	1–5%	1–8%
Necunoscut	2–11%	2–15%

Carcinoidele bronșice

Carcinoidele bronșice reprezintă 1-2% dintre tumorile primare pulmonare. Frecvența carcinoidelor bronșice a crescut de mai mult de cinci ori în ultimii 30 de ani. Au fost propuse mai multe clasificări ale tumorilor carcinoide bronșice. În unele studii, NET-urile pulmonare au fost clasificate în patru categorii: carcinoid tipic [denumit și tumoră carcinoidă bronșică, carcinom cu celule Kulchitsky tip I (KCC-1)], carcinoid atipic [denumit și carcinom neuroendocrin bine diferențiat (KC-II)], carcinom neuroendocrin intermediar cu celule mici și carcinom neuroendocrin cu celule mici (KC-III). O altă clasificare propune trei categorii pentru NET-urile pulmonare: carcinoid benign sau cu grad mic de malignitate (carcinoidul tipic), cu grad mic de malignitate (carcinoid atipic) și cu grad mare de malignitate (carcinom cu celule mari sau mici puțin deferențiat). Clasificarea OMS cuprinde patru clase: carcinoid tipic, carcinoid atipic, carcinom neuroendocrin cu celule mari și carcinom cu celule mici. Aceste clase diferite de NET pulmonare au prognostice diferite, care variază de la excelent pentru carcinoidul tipic, până la un prognostic nefavorabil pentru carcinoamele neuroendocrine cu celule mici. Prezența carcinoidelor cu celule mari sau mici este legată de consumul de tutun, dar nu și a celor tipice sau atipice.

Carcinoidele gastrice

Carcinoidele gastrice au o frecvență de 3 la fiecare 1 000 de neoplasme gastrice. Se pare că există trei subtipuri diferite de carcinoide gastrice care apar în populație. Fiecare dintre ele își are originea în celulele gastrice enterocromafin-like (celulele ECL), una dintre cele șase tipuri de celule neuroendocrine gastrice din mucoasa gastrică. Două subtipuri se asociază cu stări hipergastrinemice, fie cu gastrita cronică atrofică (tipul I) (80% dintre toate carcinoidele gastrice), fie cu sindromul Zollinger-Ellison, care apare aproape întotdeauna în cadrul sindromului MEN 1 (tipul II) (6% dintre cazuri). Aceste tumori au în general o evoluție benignă, tipul I fiind rar asociat cu metastaze (< 10%), pe când tumorile tip II sunt puțin mai agresive, fiind asociate cu metastaze în 10-33% dintre cazuri. În mod normal, tumorile sunt multiple, mici și infiltrează doar submucoasa. Al treilea subtip de carcinoid gastric (tipul III) (sporadic) nu se asociază cu hipergastrinemie (14-25% dintre toate carcinoidele gastrice) și are o evoluție agresivă, 54-66% dezvoltând metastaze. Carcinoidele sporadice sunt în general tumori unice, mari; 50% au histologie atipică și pot fi o cauză a sindromului carcinoid. Carcinoidele gastrice sunt într-o continuă creștere, raportat la toate carcinoidele [1,96% (1969-1971), 3,6% (1973-1991), 5,8(1991-1999)].

TUMORI CARCINOIDE FĂRĂ SINDROM CARCINOID

Vârsta pacienților la diagnostic variază de la 10 la 93 de ani, cu o vârstă medie de 63 de ani pentru intestinul subțire și 66 de ani pentru rect. Modul de prezentare depinde de

localizarea tumorii și de invazia malignă. La nivelul apendicelui, tumorile carcinoide sunt diagnosticate accidental, în timpul intervențiilor chirurgicale pentru suspiciunea de apendicită. Carcinoidele intestinului subțire de la nivelul jejuno-ileonului se manifestă prin dureri abdominale periodice (51%), obstrucție intestinală prin ileus/invaginare (31%), tumoră abdominală (17%) sau sângerare gastrointestinală. Datorită simptomelor nespecifice, diagnosticul este de obicei amânat cu aproximativ 2 ani de la debutul acestora, putând ajunge chiar până la 20 de ani. Cele duodenale, gastrice și rectale sunt diagnosticate frecvent din întâmplare, în timpul endoscopiilor. Cele mai frecvente simptome ale carcinoidelor rectale sunt melena/sângerare (39%), constipație (17%) și diaree (12%). Carcinoidele bronșice sunt frecvent descoperite ca o modificare a radiografiei toracice, 31% dintre pacienți fiind asimptomatici. Carcinoidele timice se prezintă ca mase mediastinale anterioare, de obicei pe o radiografie de torace sau o investigație CT. Carcinoidele ovariene și testiculare se prezintă ca mase tumorale descoperite la examenul fizic sau la ecografie. Metastazele tumorilor carcinoide la nivelul ficatului se manifestă printr-o hepatomegalie la un pacient care poate avea simptome minime și teste funcționale hepatice aproape normale.

TUMORI CARCINOIDE CU MANIFESTĂRI SISTEMICE CAUZATE DE PRODUȘII DE SECREȚIE

În funcție de imunohistochimie, tumorile carcinoide pot conține numeroase peptide gastrointestinale: gastrină, insulină, somatostatină, motilină, neurotensină, tahichinine (substanța K, substanța P, neuropeptidul K), glucagon, peptidul eliberator al gastrinei, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), polipeptidul pancreatic (PP), ghrelină, alte peptide biologic active (ACTH, calcitonină, hormon de creștere), prostaglandine și amine bioactive (serotonină). Aceste substanțe pot fi eliberate în cantități suficiente pentru a produce simptome sau nu. În mai multe studii despre tumorile carcinoide s-a arătat că pacienții aveau niveluri serice crescute de PP în 43% dintre cazuri, motilină în 14%, gastrină în 15% și VIP în 6% dintre cazuri. Carcinoidele proenteronului au o probabilitate mai mare de producere a peptidelor gastrointestinale decât carcinoidele intestinului subțire. Producția ectopică de ACTH care determină sindrom Cushing se asociază din ce în ce mai mult cu carcinoidele de proenteron (în mod special cu cele de tract respirator), iar în unele studii a fost cea mai frecventă cauză de sindrom Cushing cu secreție ectopică de ACTH, reprezentând 64% dintre toate cazurile. Acromegalia cauzată de secreția factorului de eliberare a hormonului de creștere se asociază cu carcinoidele de proenteron, la fel ca sindromul somatostatinomului, spre deosebire de asocierea acesteia cu carcinoidele duodenale, care este rară. Cel mai frecvent sindrom cu manifestări sistemice este sindromul carcinoid care va fi discutat în detaliu în secțiunea următoare.

SINDROMUL CARCINOID

Caracteristici clinice

Trăsaturile principale la prezentare, cât și pe parcursul bolii, rezultate în urma studiilor, sunt arătate în Tabelul 22-6. Flush-ul și diareea sunt cele mai frecvente simptome; ele apar la 73% dintre cazuri în faza inițială și în 89% dintre cazuri în timpul bolii. Caracteristic pentru flush este debutul brusc; reprezintă un eritem roșu aprins sau violaceu al părții superioare a corpului, în special la nivelul gâtului și al feței, adesea fiind asociat cu o senzație de căldură locală și rar cu prurit, lăcrimare, diaree sau edem facial. Flush-ul poate fi declanșat de stres, alcool, efort fizic, anumite alimente, cum ar fi brânza sau anumite substanțe, ca de exemplu catecolamine, pentagastrină și inhibitorii de recaptare ai serotoninei. Episoadele de flush pot fi scurte, mai ales în stadiul inițial, cu o durată între 2 și 5 minute, sau pot dura ore, tardiv în evoluția bolii. Este de obicei asociat cu carcinoidele de intestin subțire metastazate, dar poate să apară și în cazul carcinoidelor de tract digestiv superior. În cazul carcinoidelor bronșice, flush-ul are frecvent o durată de ore până la zile, de culoare roșie și asociat cu salivație, lăcrimare, diaforeză, diaree și hipotensiune arterială. Flush-ul asociat carcinoidelor gastrice poate avea de asemenea o culoare roșie, dar în schimb are o distribuție neuniformă la nivelul gâtului și al feței, deși flush-ul clasic întâlnit la carcinoidele intestinului subțire poate fi prezent și în acest caz. Poate fi cauzat de alimente și poate fi însoțit de prurit.

Diareea este prezentă în 32-73% dintre cazurile inițiale de boală și în 68-84% dintre cazuri apare pe parcursul bolii. Aceasta însoțește în mod obișnuit flush-ul (85% dintre cazuri). Diareea este descrisă ca fiind apoasă, 60% dintre pacienți având < 1 L/zi diaree. Steatoreea este prezentă la 67% dintre cazuri și în 46% este mai mare de 15 g/zi (normal < 7 g). Durerea abdominală poate însoți diareea sau poate apărea în absența acesteia în 10-34% dintre cazuri.

Manifestările cardiace apar la 11-20% dintre pacienții cu sindrom carcinoid la debut și în 17-56% (în medie 40%) în cursul bolii. Boala cardiacă este cauzată de formarea plăcilor fibroase (formate din celule musculare netede, miofibroblaști și țesut elastic) la nivelul endocardului, mai întâi pe partea dreaptă, deși leziunile pot apărea rar și pe partea stângă, mai ales acolo unde există foramen ovale patentă. Depozitele fibroase dense sunt mai frecvente pe fața ventriculară a valvei tricuspide și mult mai rar pe cuspele valvei pulmonare. Predomină stenoza pulmonară rezultată în urma mobilității reduse a valvei din cauza modificărilor fibrotice, pe când la nivelul valvei tricuspide predomină regurgitarea, valva neputându-se închide complet. În general, dintre pacienții cu boală cardiacă carcinoidă, 97% au insuficiență tricuspidiană, 59% stenoză de tricuspidă, 50% insuficiență pulmonară, 25% stenoză pulmonară și 11% (0-25%) au afectare a părții stângi a inimii. Până la 80% dintre pacienții cu leziuni cardiace dezvoltă insuficiență cardiacă. Afectarea cardiacă stângă este mai puțin extinsă, apare la 30% dintre autopsii și mai frecvent este afectată valva mitrală.

Alte manifestări clinice includ wheezing-ul sau simptome specifice astmului (8-18%) și leziuni cutanate pelagroide (2-25%). Multe alte probleme extracardiace cauzate de fibroză au fost raportate, incluzând fibroză retroperitoneală care determină obstrucție uretrală, boala Peyronie a penisului, fibroză intraabdominală și ocluzia arterelor și a venelor mezenterice.

Fiziopatologie

Sindromul carcinoid s-a manifestat la 8% din 8 876 de pacienți cu tumori carcinoide, cu o rată de 1,4-18,4% în diferite studii. Acesta apare doar când concentrația produșilor secretați de tumoră este suficient de mare pentru a ajunge în circulația sistemică. În 91% dintre cazuri, sindromul carcinoid se manifestă după apariția metastazelor hepatice. În mod excepțional, o tumoră carcinoidă primară intestinală cu metastaze ganglionare și invazie retroperitoneală, un carcinoid pancreatic cu invazie în ganglionii limfatici retroperitoneali sau un carcinoid pulmonar ori ovarian cu acces direct la circulația sistemică pot fi cauza unui sindrom carcinoid, în lipsa metastazelor hepatice. Nu toate tumorile carcinoide au același risc de a metastaza și de a determina un sindrom carcinoid (Tabelul 22-3). Carcinoidele de mezenteron reprezintă cauza a 60-67% dintre sindroamele carcinoide, tumorile de proenteron 2-33%, tumorile de metenteron 1-8%, iar cele cu localizare primară necunoscută reprezintă 2-15%.

Unul dintre produșii de secreție principali ai tumorilor carcinoide, implicat în producerea sindromului carcinoid, este reprezentat de serotonină [5-hidroxitriptamina (5-HT)] (Fig. 22-1), care este sintetizată din triptofan. Până la 50% din triptofanul adus din alimentație poate fi utilizat de către celulele tumorale pentru a sintetiza serotonină, ceea ce poate duce la depozite insuficiente pentru conversia în niacină; astfel, unii pacienți (2,5%) dezvoltă leziuni asemănătoare celor din pelagră. Serotonina are numeroase efecte biologice, cum ar fi stimularea secreției intestinale cu inhibiția absorbției, stimularea creșterii motilității intestinale și stimularea fibrogenezei. În mai multe studii s-a arătat că 56-88% dintre toate tumorile carcinoide sunt asociate cu o producție crescută de serotonină; cu toate acestea, 12-26% dintre pacienți nu au dezvoltat sindromul carcinoid. Alt studiu demonstrează că serotonina plachetară a fost crescută la 96% dintre pacienții cu tumoră carcinoidă de mezenteron, la 43% dintre cei cu tumoră carcinoidă de proenteron și la 0% dintre cei cu tumori carcinoide de metenteron. La 90-100% dintre pacienții cu sindrom carcinoid există dovada producției excesive de serotonină. Se consideră că serotonina ar fi principala responsabilă pentru diaree, din cauza efectelor sale asupra motilității intestinale, mai ales prin acțiunea asupra receptorilor 5-HT_3 și mai puțin prin receptorii 5-HT_4. Antagoniștii receptorilor pentru serotonină (în special antagoniștii 5-HT_3) ameliorează diareea la mulți dintre pacienți, dar nu la toți. Studii adiționale sugerează că prostaglandina E2 (PGE2) și tahichininele ar fi mediatori importanți ai diareei la unii pacienți. Într-un studiu, nivelurile plasmatice ale tahichininei au fost corelate atât cu flush-ul, cât și cu diareea. Serotonina pare să nu fie implicată în apariția flush-ului, deoarece antagoniștii receptorilor pentru serotonină nu reduc flush-ul. La pacienții cu tumoră carcinoidă gastrică, flush-ul roșu, neuniform, pruriginos este probabil cauzat de eliberarea de histamină, deoarece antagoniștii receptorilor H_1 și H_2 îl pot preveni. Multe studii au arătat că tahichininele sunt depozitate în tumora carcinoidă și eliberate în timpul flush-ului. Însă, alte studii au demonstrat că la acești pacienți, octreotidul poate reduce flush-ul indus de pentagastrină, fără a modifica nivelul plasmatic crescut al substanței P, fapt ce sugerează că alți mediatori sunt implicați în apariția flush-ului. A fost emisă o ipoteză conform căreia există o corelație între apariția flush-ului și nivelurile plasmatice de tahichinine, dar fără legătură cu substanța P. Atât serotonina, cât și histamina par a fi responsabile de producerea wheezing-ului și a reacției fibrotice care implică cordul, boala Peyronie și fibroza intraabdominală. Mecanismul exact al producerii bolii cardiace a rămas necunoscut, deși din ce în ce mai multe dovezi susțin rolul principal pe care l-ar avea serotonina. Boala valvulară cauzată de medicamentul dexfenfluramină, care acționează prin inhibarea apetitului, este dificil de deosebit histologic de cea produsă de carcinoid. Mai departe, agoniștii receptorilor de dopamină derivați din ergot, folosiți în tratamentul bolii Parkinson (pergolide, cabergolină), determină o afectare cardiacă foarte asemănătoare cu cea observată în sindromul carcinoid. Metaboliții fenfluraminei, ca și cei ai agoniștilor receptorilor dopaminergici au o afinitate crescută pentru subtipul 5-HT_{2B} al receptorilor serotoninergici, a căror activare determină inducerea mitozei fibroblaștilor. Subtipurile receptorilor serotoninergici 5-$HT_{1B,1D,2A,2B}$ sunt exprimați în mod normal în celulele interstițiale ale valvelor cardiace. Se știe că niveluri crescute ale receptorilor 5-HT_{2B} există la nivelul valvelor cardiace, al fibroblaștilor cardiaci și al cardiomiocitelor. Studii pe culturi de celule interstițiale din valve cardiace umane au demonstrat că aceste medicamente valvulopatice induc mitoza prin activarea receptorilor 5-HT_{2B} și prin stimularea creșterii factorului de transformare β și a biosintezei colagenului. Aceste observații susțin ipoteza conform căreia excesul de serotonină din tumorile carcinoide are un rol important în patogenia valvulară, posibil prin activarea receptorilor 5-HT_{2B} din endocard. Atât nivelul excesului de serotonină, cât și chimioterapia prealabilă sunt factori importanți în predicția progresului bolii cardiace. De asemenea, la pacienții cu boală cardiacă, a fost raportat un nivel crescut de peptid natriuretic atrial (PNA), dar rolul său în patogeneză este necunoscut. Oricum, niveluri plasmatice crescute de PNA înseamnă un prognostic mai nefavorabil. Nivelurile plasmatice ale factorului de creștere al țesutului conjunctiv sunt crescute în multe stări fibrotice; niveluri crescute apar și la pacienții cu boală cardiacă carcinoidă și se corelează cu prezența disfuncției ventriculare drepte și mărimea regurgitației valvulare la pacienții cu tumoră carcinoidă.

Pacienții pot dezvolta fie un sindrom carcinoid tipic, fie, rar, unul atipic. La pacienții cu forma tipică, care este frecvent cauzată de carcinoidele mezenteronului, conversia triptofanului în 5-HTP este etapa limitantă a sintezei

(Fig. 22-1). Odată 5-HTP format, este rapid convertit în 5-HT și stocat în granulele secretorii ale tumorii sau ale trombocitelor. O cantitate mică rămâne în plasmă și este transformată în 5-HIAA, care apare în cantități mari în urină. Acești pacienți au un nivel general crescut de serotonină, niveluri crescute în sânge și în trombocite și niveluri crescute de acid 5-hidroxiindolacetic în urină (5-HIAA). Unele tumori carcinoide produc un sindrom carcinoid atipic care pare a fi cauzat de deficitul enzimei dopa decarboxilază; astfel, 5-HTP nu poate fi transformat în 5-HT (serotonină), iar 5-HTP este eliberat în torentul sangvin (Fig. 22-1). La acești pacienți, nivelurile plasmatice ale serotoninei pot fi normale, dar cele urinare pot fi crescute, deoarece o parte din 5-HTP este transformat în 5-HT la nivel renal. Caracteristic, 5-HTP și 5-HT urinare sunt crescute, dar nivelurile 5-HIAA sunt doar ușor crescute. Carcinoidele de proenteron au probabilitatea cea mai mare să determine un sindrom carcinoid atipic.

Una dintre complicațiile iminente amenințătoare de viață ale sindromului carcinoid este criza carcinoidă. Aceasta este mai frecventă la pacienții care au simptome intense sau niveluri urinare foarte mari de 5-HIAA (> 200 mg/dL). Crizele pot apărea spontan sau provocate de stres, anestezie, chimioterapie sau biopsie. Pacienții au flush intens, diaree, dureri abdominale, manifestări cardiace precum tahicardie, hiper- sau hipotensiune arterială. Netratată corespunzător, criza poate fi fatală.

DIAGNOSTICUL TUMORII CARCINOIDE ȘI AL SINDROMULUI CARCINOID

Diagnosticul sindromului carcinoid se bazează pe determinarea plasmatică sau urinară a serotoninei sau a metaboliților acesteia în urină. Cel mai frecvent se determină 5-HIAA. Rezultate fals-pozitive apar la pacienții care consumă alimente cu un conținut crescut de serotonină, cum ar fi banane, nuci, arahide, avocado, nuci americane (hicori) sau iau anumite medicamente (sirop de tuse care conține guaifenesină, acetaminofen, salicilați, inhibitori ai recaptării serotoninei sau L-dopa). Limitele normale ale excreției urinare de 5-HIAA sunt între 2-8 mg/dL. Într-un studiu, excesul de serotonină a fost observat la 92% dintre pacienții cu sindrom carcinoid, iar în alt studiu, 5-HIAA a avut o sensibilitate de 73% și o specificitate de 100% pentru sindromul carcinoid.

Majoritatea medicilor folosesc doar rata excreției urinare a 5-HIAA; cu toate acestea, nivelurile plasmatice și plachetare ale serotoninei oferă informații suplimentare atunci când sunt disponibile. Nivelurile plachetare ale serotoninei sunt mai sensibile decât 5-HIAA urinar, dar în general nu sunt disponibile. Din cauza faptului că pacienții cu tumori carcinoide de proenteron pot avea un sindrom carcinoid atipic, atunci când este suspectat un astfel de caz și nivelurile urinare de 5-HIAA sunt normale sau ușor crescute, pot fi determinați alți metaboliți urinari ai triptofanului, ca de exemplu 5-HTP și 5-HT (Fig. 22-1).

Flush-ul apare în multe alte boli, cum ar fi mastocitoza sistemică, leucemia mieloidă cronică cu eliberare crescută de serotonină, menopauza, reacții post-alcool sau glutamat, efecte adverse ale clorpropamidei, ale blocantelor canalelor de calciu și ale acidului nicotinic. Niciuna dintre acestea nu determină creșterea urinară a 5-HIAA.

Diagnosticul de tumoră carcinoidă poate fi sugerat de sindromul carcinoid, de simptomele abdominale recurente la un pacient aparent sănătos sau de descoperirea unei hepatomegalii sau a metastazelor hepatice asociate cu simptome minime. Carcinoidele ileale care reprezintă până la 25% dintre carcinoidele diagnosticate clinic trebuie suspectate la pacienții cu obstrucție intestinală, dureri abdominale, flush și diaree.

Nivelurile serice de cromogranina A sunt crescute la 56-100% dintre pacienții cu tumori carcinoide și se corelează cu mărimea tumorii. Nu sunt specifice tumorilor carcinoide, pentru că sunt de asemenea crescute la pacienții cu PET sau alte tumori neuroendocrine. Nivelurile de enolază neuronal specifică plasmatică sunt și ele folosite ca marker pentru tumorile carcinoide, dar sunt mai puțin sensibile decât cromogranina A, fiind crescute la doar 17-47% dintre pacienți.

TRATAMENT Sindromul carcinoid și tumorile carcinoide fără metastaze

SINDROMUL CARCINOID Tratamentul include evitarea condițiilor care precipită flush-ul, suplimentarea dietei cu nicotinamidă, tratamentul insuficienței cardiace cu diuretice, tratamentul wheezing-ului cu bronhodilatatoare orale și controlul diareei cu agenți antidiareici, cum ar fi loperamid sau difenoxilat. Dacă totuși persistă simptomele, antagoniștii receptorilor pentru serotonină sau analogii de somatostatină sunt alte variante (**Fig. 22-2**).

Există 14 subclase de receptori pentru serotonină, dar nu există antagoniști pentru fiecare. Antagoniștii receptorilor 5-HT_1 și 5-HT_2 sunt metilsergida, ciproheptadină și ketanserină, toți folosiți în controlul diareei, dar fără efect asupra flush-ului. Folosirea metilsergidei este limitată, deoarece poate cauza sau spori fibroza retroperitoneală. Ketanserina diminuează diareea la 30-100% dintre pacienți. Antagoniștii receptorilor 5-HT3 (ondansetron, tropisetron, alosetron) pot controla diareea și greața la aproape 100% dintre pacienți și ocazional pot ameliora flush-ul. O combinație a antagoniștilor de receptori histaminici H_1 și H_2 (difenhidramină și cimetidină sau ranitidină) poate controla flush-ul la pacienții cu carcinoid de proenteron.

Analogii sintetici de somatostatină (octreotid, lanreotid) sunt în momentul de față cei mai folosiți pentru controlul simptomelor pacienților cu sindrom carcinoid (Fig. 22-2). Aceste medicamente sunt utile în ameliorarea simptomelor și scăderea nivelurilor urinare ale 5-HIAA la pacienții cu acest sindrom. Octreotide-LAR și lanreotid-SR/autogel (Somatuline) controlează simptomele

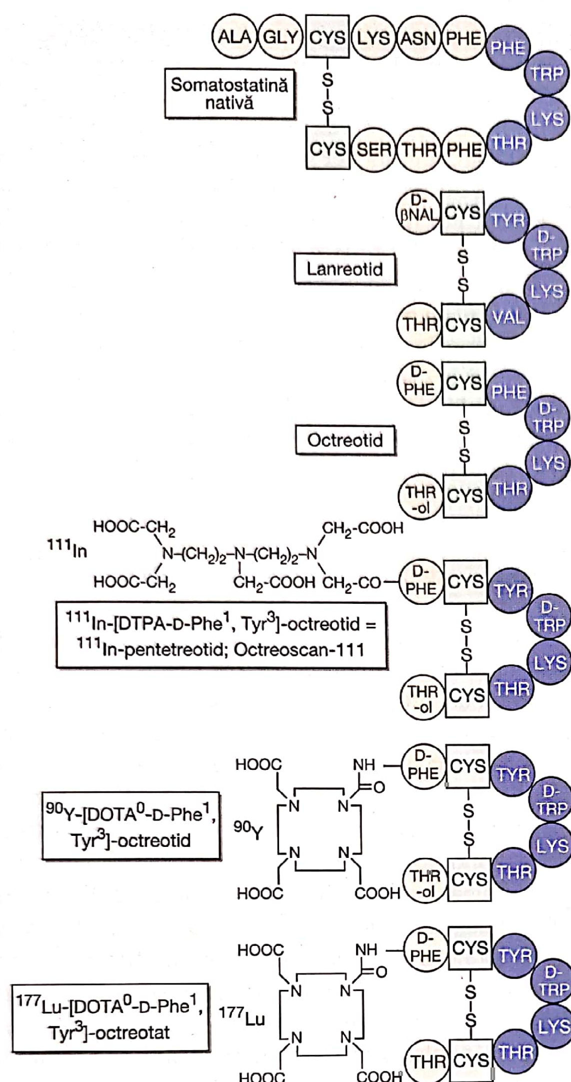


FIGURA 22-2
Structura somatostatinei și a analogilor sintetici folosiți pentru diagnostic și tratament.

la 74 până la 68% dintre pacienții cu sindrom carcinoid, între 51-59% având și răspuns biochimic. Pacienții cu simptome ușoare spre moderate sunt de obicei tratați inițial cu octreotid 100 µg s.c. la fiecare 8 ore sau încep cu formele de depozit cu durată lungă de acțiune administrate lunar (octreotid-LAR și lanreotid-autogel). 40% dintre pacienți scapă de sub control după un timp de aproximativ 4 luni, iar doza de depozit trebuie crescută și de asemenea adăugată forma cu durată scurtă de acțiune, octreotid s.c.

Boala cardiacă carcinoidă este asociată cu scăderea mediei de viață (3,8 ani) și deci trebuie investigată și evaluată cu atenție la toți pacienții cu sindrom carcinoid. Ecocardiografia transtoracică rămâne baza stabilirii diagnosticului de boală cardiacă carcinoidă și în determinarea tipului și a extensiei modificărilor. Tratamentul cu diuretice și analogi de somatostatină poate reduce efectele negative asupra hemodinamicii și, secundar, riscul de insuficiență cardiacă. Rămâne neclar dacă tratamentul pe termen lung cu aceste medicamente scade progresia bolii cardiace carcinoide. Valvuloplastia cu balon pentru stenoza valvelor sau chirurgia cardiacă valvulară pot fi necesare.

La pacienții cu criză carcinoidă, analogii de somatostatină sunt utilizați atât pentru a trata, cât și pentru a preveni apariția acesteia în timpul evenimentelor declanșatoare cunoscute, cum ar fi intervențiile chirurgicale, anestezia, chimioterapia și stresul. Se recomandă ca 150-250 µg de octreotid s.c. la fiecare 6-8 ore să fie folosite înainte de anestezie și să se continue pe toată durata procedurii.

Astăzi, preparatele cu eliberare prelungită atât ale octreotidului [octreotid-LAR (long acting release), 10, 20, 30 mg], cât și ale lanreotidului [lanreotide PR (prolonged release, lanreotid autogel), 60, 90, 120 mg] sunt disponibile și larg folosite datorită facilitării tratamentului pe termen lung. Octreotid-LAR (30 mg/lună) determină un nivel plasmatic ≥ 1 ng/mL pentru 25 de zile, pe când forma fără eliberare prelungită necesită trei până la șase injecții pe zi. Lanreotide autogel (Somatuline) se administrează la fiecare 4-6 săptămâni.

Efectele adverse pe termen scurt apar la jumătate dintre pacienți. Cele mai frecvente sunt durerea la locul injectării și efectele adverse gastrointestinale (59% disconfort, 15% greață, diaree). Acestea sunt în mod normal de scurtă durată și nu întrerup tratamentul. Efectele adverse importante pe termen lung includ formarea de calculi biliari, steatoree și scăderea toleranței la glucoză. Incidența calculilor biliari/noroiului biliar a fost raportată într-un studiu ca fiind de 52%, 7% având boală simptomatică care a necesitat intervenție chirurgicală.

Interferonul α pare a fi eficient în controlul simptomelor sindromului carcinoid, fie singur, fie în combinație cu embolizarea arterei hepatice. Interferonul α singur determină o rată de răspuns de 42%, iar în combinație cu embolizarea arterei hepatice, diareea a fost controlată timp de un an în 43%, iar flush-ul în 86% dintre cazuri.

Embolizarea arterei hepatice singură sau cu chimioterapie (chemoembolizare) a fost folosită în controlul simptomelor sindromului carcinoid. Doar embolizarea a controlat simptomele la 76% dintre pacienți, iar chemoembolizarea (5-fluorouracil, doxorubicină, cisplatin, mitomicin) la 60-75% dintre pacienți. Embolizarea arterei hepatice poate avea reacții adverse importante, incluzând greață, vărsături, dureri și febră. În două studii, între 5-7% dintre pacienți au decedat ca urmare a complicațiilor ocluziei arterei hepatice.

Alte medicamente au fost folosite cu succes pe un număr mic de pacienți pentru a controla simptomele sindromului carcinoid. Paraclorofenilanina poate inhiba

hidroxilaza triptofanului și astfel conversia triptofanului în 5-HTP. Oricum, efectele adverse grave, cum ar fi tulburările psihiatrice, îl fac intolerabil pe termen lung. α-metildopa inhibă conversia 5-HTp în 5-HT, dar efectele sale sunt doar parțiale. Terapia cu radioreceptor peptid (folosește radioterapia prin analogi de somatostatină marcați radioactiv), microsferele marcate radioactiv și alte metode de tratament al bolii metastatice avansate pot facilita controlul sindromului carcinoid și sunt discutate într-o secțiune următoare, legată de tratamentul bolii în stadiu avansat.

TUMORI CARCINOIDE (FĂRĂ METASTAZE) Singura terapie potențial curativă este chirurgia. Mărimea rezecției este determinată de faptul că probabilitatea de a metastaza crește odată cu dimensiunea tumorii. Pentru carcinoidele apendiculare < 1 cm, apendicectomia simplă a fost curativă în cazul a 103 pacienți urmăriți 35 de ani. Pentru carcinoidele rectale, rezecția locală este de asemenea curativă. În cazul carcinoidelor intestinului subțire < 1 cm, nu s-a ajuns la un consens. Deoarece între 15-69% dintre carcinoidele intestinului subțire cu această dimensiune au metastaze, după cum demonstrează unele studii, se recomandă rezecția largă a tumorii și rezecția în bloc a ganglionilor limfatici adiacenți mezenterici. Dacă tumora carcinoidă este > 2 cm, pentru carcinoamele rectale, apendiculare și cele ale intestinului subțire se recomandă o intervenție totală. Aceasta include o hemicolectomie dreaptă în cazul carcinoidului apendicular, o rezecție abdominoperineală sau una anterioară joasă pentru carcinoidele rectale și o rezecție în bloc a ganglionilor limfatici adiacenți pentru carcinoidele intestinale. În cazul carcinoidelor apendiculare cu dimensiuni între 1-2 cm, unii medici recomandă o simplă apendicectomie, pe când alții preferă o hemicolectomie dreaptă. Pentru carcinoidele rectale între 1-2 cm, se recomandă o excizie locală în toată grosimea tumorii.

În cazul carcinoidelor gastrice tip I sau II, care de obicei sunt < 1 cm, îndepărtarea endoscopică este recomandată. Dacă tumora carcinoidă gastrică tip I sau II este > 2 cm sau dacă există invazie locală, unii recomandă gastrectomia totală, pe când alții recomandă antrectomia în tipul I pentru a reduce hipergastrinemia, ceea ce în unele studii a dus la regresia tumorii. Pentru carcinoidele gastrice tip I sau II de 1-2 cm, nu s-a ajuns la un acord, existând recomandarea de tratament endoscopic urmat de tratament cronic cu somatostatină și urmărire atentă sau de tratament chirurgical. Carcinoidele gastrice tip III > 2 cm au ca indicație excizia și îndepărtarea ganglionilor limfatici regionali. Majoritatea tumorilor < 1 cm sunt tratate endoscopic.

Rezecția metastazelor hepatice izolate sau limitate poate aduce un beneficiu și va fi discutată într-o secțiune următoare la tratamentul bolii în stadiu avansat.

TUMORI PANCREATICE ENDOCRINE

PET-urile funcționale se prezintă clinic prin simptome datorate hormonilor în exces. Doar mai târziu, în timpul evoluției bolii, tumora per se determină simptome evidente, cum ar fi durerea abdominală. În schimb, toate simptomele PET-urilor nefuncționale sunt determinate de tumora per se. Rezultatul final al acestora este că unele PET-uri funcționale se pot manifesta prin simptome severe, fiind de fapt tumori primare mici sau nedetectabile, pe când tumorile nefuncționale se manifestă târziu în evoluție ca tumori mari, care au frecvent metastaze. Media de ani între debutul simptomelor continue și diagnostic a sindromului PET funcțional este de 4-7 ani. Astfel, diagnosticul este omis frecvent pentru perioade lungi de timp.

TRATAMENT Tumori endocrine pancreatice

Tratamentul PET-urilor necesită două strategii diferite. În primul rând, tratamentul trebuie orientat către excesul hormonal, cum este de exemplu hipersecreția gastrică acidă în gastrinoame sau hipoglicemia în insulinoame. Secreția ectopică de hormoni determină în mod obișnuit simptomele pentru care se prezintă pacientul și poate cauza complicații amenințătoare de viață. În al doilea rând, toate tumorile, cu excepția insulinoamelor, determină metastaze în > 50% dintre cazuri (Tabelul 22-2); așadar, tratamentul trebuie să fie direcționat și spre tumora per se. Deoarece la mulți dintre pacienți aceste tumori nu sunt curabile chirurgical din cauza prezenței bolii avansate la momentul diagnosticului, rezecția chirurgicală în scop curativ, care se adresează ambelor aspecte discutate, este adeseori imposibilă.

GASTRINOMUL (SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON)

Gastrinomul este o tumoră neuroendocrină care secretă gastrină; hipergastrinemia rezultantă determină hipersecreție gastrică acidă [sindromul Zollinger-Ellison (ZES)]. Hipergastrinemia cronică determină hipersecreție gastrică acidă marcată, îngroșarea mucoasei gastrice cu creșterea numărului de celule parietale și proliferarea celulelor gastrice ECL. Hipersecreția gastrică acidă determină în mod tipic ulcer peptic, frecvent refractar și sever, și, de asemenea, diaree. Cele mai comune simptome la prezentare sunt durerea abdominală (70-100%), diareea (37-73%) și boala de reflux gastroesofagian (GERD) (30-35%); 10-20% au doar diaree. Deși ulcerul peptic poate avea localizări neobișnuite, majoritatea pacienților au ulcer duodenal. Observații importante care ar putea sugera diagnosticul sunt ulcerul peptic (PUD) însoțit de diaree; PUD cu localizare neobișnuită sau ulcere multiple; PUD refractar la tratament sau persistent; PUD asociat cu pliuri gastrice proeminente; PUD asociat altor semne sugestive pentru MEN 1 (endocrinopatie,

istoric familial de ulcer sau endocrinopatie, nefrolitiază); și PUD fără *Helicobacter pylori* prezent. *H. pylori* este prezent la > 90% dintre ulcerele peptice idiopatice, dar este prezent la < 50% dintre pacienții cu gastrinom. Diareea cronică fără explicație ar trebui, de asemenea, să sugereze diagnosticul de gastrinom.

Aproximativ 20-25% dintre pacienții cu ZES au MEN 1, și în cele mai multe cazuri hiperparatiroidismul este prezent înaintea gastrinomului. Acești pacienți sunt tratați diferit față de cei fără MEN 1; așadar, MEN 1 trebuie investigat la toți pacienții prin istoricul familial și prin determinarea calciului plasmatic ionizat, a nivelurilor de prolactină și a nivelurilor hormonale (parathormon, hormon de creștere).

Majoritatea gastrinoamelor (50-70%) sunt prezente la nivelul duodenului, urmate de pancreas (20-40%) și alte localizări intraabdominale (mezenter, ganglioni limfatici, tract biliar, ficat, stomac, ovar). Foarte rar, tumora poate avea localizare extradigestivă. În MEN 1, gastrinoamele sunt localizate în mod normal tot la nivelul duodenului (70-90%), urmate de pancreas (10-30%) și sunt aproape întotdeauna multiple. Aproximativ 60-90% dintre gastrinoame sunt maligne (Tabelul 22-2) cu metastaze la nivelul ficatului și al ganglionilor limfatici. Metastaze la distanță, cum ar fi cele osoase, apar la 12-30% dintre pacienții cu metastaze hepatice.

Diagnostic

Diagnosticul ZES necesită demonstrarea hipergastrinemiei anormale după un post prelungit, de obicei hipergastrinemie cu o producție acidă bazală gastrică (BAO) crescută (hiperclorhidrie). Mai mult de 98% dintre pacienții cu gastrinom au hipergastrinemie după o pauză alimentară, deși în 40-60% dintre cazuri nivelul poate fi crescut de mai puțin de zece ori. Așadar, când este suspectat acest diagnostic, trebuie determinată în primul rând gastrina à jeun. Este important de reținut că medicamentele inhibitorii ale acidității gastrice, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol) pot inhiba secreția acidă suficient, astfel încât să cauzeze hipergastrinemie; din cauza duratei lungi de acțiune a acestor medicamente, folosirea lor trebuie oprită cu o săptămână înainte de determinarea gastrinei. Întreruperea inhibitorilor pompei de protoni (PPI) trebuie făcută cu atenție și cel mai bine în cooperare cu unitățile de gastroenterologie cu experiență în acest domeniu. Folosirea largă a PPI poate determina obținerea unui diagnostic fals-pozitiv de ZES prin hipergastrinemia determinată la pacienții cu boală peptică idiopatică (fără ZES); aceasta duce la un diagnostic fals-pozitiv, deoarece dozele de PPI, folosite de rutină în tratamentul bolii peptice idiopatice, controlează simptomele la majoritatea ZES și astfel maschează diagnosticul. Dacă este suspectat ZES și nivelul de gastrină este crescut, este important de arătat că această creștere a apărut atunci când pH-ul gastric este ≤ 2,0, deoarece hipergastrinemia fiziologică secundară aclorhidriei (gastrită atrofică, anemie pernicioasă) este una dintre cele mai importante cauze de hipergastrinemie. Aproape toți pacienții cu gastrinom au pH ≤ 2 după repaus alimentar atunci când opresc medicamentele antisecretorii. Dacă gastrina post repaus alimentar este > 1 000 pg/mL (creștere de 10 ori) și pH-ul este ≤ 2, ceea ce se întâmplă la 40-60% dintre pacienții cu gastrinom, diagnosticul de ZES este stabilit după ce a fost exclus sindromul stenozei de antru. La pacienții cu hipergastrinemie à jeun < 1 000 pg/mL și pH gastric ≤ 2,0, alte cauze se pot comporta ca ZES, ca, de exemplu, infecția cu *H. pylori*, hiperplazia/hiperfuncția celulelor antrale G, obstrucția evacuării gastrice și, foarte rar, insuficiența renală. Pentru a stabili diagnosticul în acest caz, ar trebui efectuate determinarea BAO și testul secreției provocate cu secretină. La pacienții cu ZES fără intervenții chirurgicale anterioare de reducere a acidului gastric, BAO este de obicei (> 90%) crescut (> 15 meq/h). Testul secreției provocate cu secretină este de obicei pozitiv, cu criteriul de a avea > 120 pg/mL creștere peste nivelul bazal, criteriu care oferă cea mai înaltă sensibilitate (94%) și specificitate (100%).

TRATAMENT Gastrinoame

Hipersecreția acidă gastrică la pacienții cu gastrinoame poate fi controlată în aproape toate cazurile de medicamente antisecretorii gastrice. Din cauza duratei lor lungi de acțiune și a potenței, care permit administrarea dozelor o dată sau de două ori pe zi, PPI-urile (inhibitorii ATP-azei H^+, K^+) sunt medicamentele de primă alegere. Antagoniștii receptorilor histaminici H_2 sunt de asemenea eficienți, deși dozele sunt mai mari și cu administrare mai frecventă (la 4-8 ore). La pacienții cu MEN 1 și hiperparatiroidism, corecția hiperparatiroidismului crește sensibilitatea la antisecretoriile gastrice și scade producția bazală acidă. Tratamentul pe termen lung cu PPI (> 15 ani) s-a dovedit a fi eficient și sigur, fără dezvoltarea tahifilaxiei. Deși pacienții cu ZES, în special cei cu MEN 1, dezvoltă mai frecvent carcinoide gastrice, nu există date care să ateste că folosirea pe termen lung a PPI reprezintă un risc la acești pacienți. Folosirea pe termen lung a PPI la pacienții ZES poate duce la un deficit de vitamină B_{12}; deci, nivelurile de vitamină B_{12} trebuie urmărite pe parcursul evoluției bolii.

Deși există o capacitate crescută în a controla hipersecreția, mai mult de 50% dintre pacienții care nu sunt vindecați (> 60%) vor muri de complicațiile determinate de tumoră. La prezentare, examenele imagistice atente sunt esențiale pentru localizarea tumorii și extensia acesteia. O treime dintre pacienți se prezintă cu metastaze hepatice și la 15% dintre acești pacienți boala este limitată, astfel încât rezecția chirurgicală este posibilă. Vindecarea chirurgicală pe termen scurt este posibilă la 60% dintre pacienții fără MEN 1 sau metastaze hepatice (40% dintre toți pacienții) și la 30% dintre pacienți pe termen lung. La pacienții cu MEN 1, cura chirurgicală pe termen lung esta rară, deoarece tumorile sunt multiple, frecvent având metastaze în ganglionii limfatici.

Așadar, toți pacienții cu gastrinom, dar fără MEN 1 sau altă condiție medicală care să limiteze speranța de viață, ar trebui să sufere o intervenție chirurgicală făcută de un chirurg cu experiență în tratamentul acestei boli.

INSULINOAME

Insulinomul este o tumoră endocrină a pancreasului despre care se crede că provine din celulele beta care secretă insulină ectopic, fapt ce determină hipoglicemie. Vârsta medie de apariție este între 40 și 50 de ani. Cele mai frecvente simptome clinice sunt determinate de efectul hipoglicemiei asupra SNC (simptome neuroglicemice) și acestea includ confuzie, cefalee, dezorientare, tulburări vizuale, comportament irațional și chiar comă. De asemenea, majoritatea pacienților au simptome cauzate de excesul de catecolamine eliberate secundar hipoglicemiei, cum ar fi transpirații, tremor și palpitații. În mod caracteristic, aceste crize sunt asociate postului prelungit.

Insulinomul este în general mic (> 90% sunt < 2 cm) și unic (90%); doar 5-15% sunt maligne și au aproape întotdeauna localizare la nivelul pancreasului, având o distribuție în mod egal împărțită între capul, corpul și coada pancreasului.

Insulinoamele ar trebui suspectate la toți pacienții cu hipoglicemie, mai ales atunci când istoricul sugerează crize apărute după post alimentar sau cu istoric familial de MEN 1. Insulina este sintetizată ca proinsulină, care constă într-un lanț α de 21 de aminoacizi și un lanț β de 30 de aminoacizi, unite printr-un peptid de conexiune de 33 de aminoacizi (peptidul C). În insulinoame, pe lângă nivelurile mari de insulină, se găsesc și niveluri crescute de proinsulină și de peptid C.

Diagnostic

Diagnosticul insulinomului necesită demonstrarea nivelului crescut de insulină în timpul hipoglicemiei. Alte condiții pot determina hipoglicemie post repaus alimentar, cum ar fi utilizarea defectuoasă sau clandestină a insulinei sau a agenților hipoglicemianți, boală hepatică severă, alcoolism, nutriție inadecvată și alte tumori extrapancreatice. Mai departe, hipoglicemia postprandială poate fi confundată cu insulinomul, fiind cauzată de numeroase afecțiuni. În mod particular în acest caz, este important de reținut frecvența tot mai mare a hipoglicemiei după operația de bypass gastric în tratamentul obezității, operație larg utilizată astăzi. Cel mai de încredere test pentru diagnosticul insulinomului este determinarea glicemiei, a peptidului C, a proinsulinei și a insulinei la fiecare 4-8 ore după repaus alimentar de 72 de ore. Dacă în orice moment al testului, pacientul devine simptomatic sau nivelul de glucoză scade persistent < 2,2 mmol/L (40 mg/dL), testul trebuie încheiat și probe de sânge trebuie recoltate pentru analizele descrise anterior, înaintea administrării de glucoză. Între 70-80% dintre pacienți vor dezvolta hipoglicemie în primele 24 de ore și 98% în primele 48 de ore. La pacienții cu greutate normală, nivelurile serice de insulină ar trebui să fie < 43 pmol/L (< 6 μU/mL) când glicemia este < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL) și raportul insulină la glucoză este < 0,3 (mg/dL). Atunci când avem nivelul de insulină > 6 μmL și glucoza < 40 mg/dL, mai sunt necesare nivelurile de peptid C și proinsulină serică crescute, un raport insulină/glucoză > 0,3, și un nivel plasmatic de β-hidroxibutirat scăzut pentru a pune diagnosticul de insulinom. Utilizarea ilegală de insulină sau de agenți hipoglicemianți este greu de deosebit de un insulonom. Combinația determinărilor nivelurilor de proinsulină (care este normală la utilizatorii de insulină exogenă/agenți hipoglicemianți), de peptid C (scăzut la utilizatorii exogeni de insulină), anticorpi antiinsulină (pozitivi la utilizatorii de insulină exogenă) și determinarea nivelurilor de sulfonilureice în ser sau plasmă va asigura efectuarea unui diagnostic corect. Diagnosticul insulinomului s-a complicat prin introducerea unor analize specifice pentru insulină, care nu interacționează cu proinsulina, cum făceau o mare parte dintre analizele radioimune (RIA) și astfel dau rezultate plasmatice mai scăzute ale insulinei. Utilizarea crescută a acestor teste specifice pentru insulină a dus la creșterea numărului de pacienți cu insulinom, acestea având valori ale insulinei plasmatice mai mici decât nivelul de 6 μU/mL caracteristic insulinoamelor, obținut prin RIA. La acești pacienți, determinarea nivelurilor de proinsulină și peptid C în timpul hipoglicemiei sunt de ajutor în stabilirea diagnosticului corect. Un nivel crescut de proinsulină când glucoza după repaus alimentar este < 45 mg/dL este sensibil și specific.

TRATAMENT Insulinoame

Doar 5-15% dintre insulinoame sunt maligne; astfel, după investigațiile imagistice necesare (vezi mai departe în acest capitol), trebuie realizată intervenția chirurgicală. În diferite studii, între 75-100% dintre pacienți sunt vindecați chirurgical. Înainte de intervenția chirurgicală, hipoglicemia poate fi controlată de cantități mici de alimente sau de utilizarea diazoxidului (150-800 mg/dL). Diazoxidul este o benzothiadiazidă ale cărui efecte hiperglicemiante sunt datorate inhibării de insulină. Efectele adverse sunt retenția de sodiu și simptomele gastrointestinale cum este greața. Aproximativ 50-60% dintre pacienți răspund la diazoxid. Alte medicamente eficiente în controlul hipoglicemiei la unii pacienți sunt verapamilul și difenilhidantoina. Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum sunt octreotidul și lanreotidul sunt eficienți la 40% dintre pacienți. Cu toate acestea, octreotidul trebuie utilizat cu grijă, pentru că inhibă secreția hormonului de creștere și poate modifica nivelurile plasmatice de glucagon; astfel, la unii pacienți poate agrava hipoglicemia.

Pentru restul de 5-15% dintre pacienți cu forme maligne, se folosesc inițial aceleași medicamente sau analogii de somatostatină. La un număr mic de pacienți cu insulinom, unii dintre ei cu tumori maligne, inhibitorii

(everolimus, rapamicin) ţintei rapamicinei la mamifere (mTor) au controlat hipoglicemia. Dacă nu sunt eficienţi, numeroase tratamente antitumorale, cum sunt embolizarea arterei hepatice, chemoembolizarea şi radioterapia cu receptori peptidici, au fost folosite (vezi „Tratamentul specific antitumoral").

Insulinoamele, fiind frecvent benigne (> 90%) şi localizate intrapancreatic, sunt rezecate cu o frecvenţă crescută prin laparoscopie, care are o rată de morbiditate mai mică. Această metodă necesită ca insulinomul să fie localizat prin investigaţii imagistice anterior intervenţiei.

GLUCAGONOAME

Glucagonomul este o tumoră endocrină a pancreasului care secretă cantităţi excesive de glucagon, ceea ce determină un sindrom diferit, caracterizat prin dermatită, intoleranţă la glucoză sau diabet şi scădere ponderală. Glucagonomul apare în general între 45 şi 70 de ani. Tumora îşi face simţită prezenţa printr-o dermatită caracteristică (eritem necrotic migrator) (67-90%), însoţită de intoleranţă orală la glucoză (40-90%), scădere ponderală (66-96%), anemie (33-85%), diaree (15-29%) şi trombembolism (11-24%). Rash-ul caracteristic debutează de obicei ca un eritem circular în zonele periorificiale şi acolo unde ariile de tegument se ating, în special la nivel inghinal şi fesier. Acesta devine progresiv reliefat şi se formează bule; când bulele se rup, apar ariile erodate. Leziunile pot creşte şi descreşte. Dezvoltarea unui rash asemănător la pacienţii care primesc terapie cu glucagon sugerează faptul că acesta este efectul direct al hiperglucagonemiei. O trăsătură frecvent depistată în laborator este hiperaminoacidemia, care apare la 26-100% dintre pacienţi.

Glucagonoamele sunt în general tumori mari în momentul diagnosticului (5-10 cm). Între 50-80% apar la nivelul cozii pancreasului. Între 50 până la 82% au semne de metastaze în momentul prezentării, de obicei hepatice. Glucagonoamele sunt rar extrapancreatice şi de obicei sunt unice.

Diagnostic

Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea nivelului plasmatic crescut de glucagon. Este caracteristică creşterea nivelului plasmatic de glucagon peste 1 000 pg/mL (normal este < 150 pg/mL) în 90% dintre cazuri; 7% sunt între 500 şi 1 000 pg/mL şi 3% au < 500 pg/mL. O tendinţă către scăderea nivelului la diagnostic a fost observată în ultima decadă. Un nivel plasmatic al glucagonului > 1 000 pg/mL este considerat suficient pentru diagnosticul de glucagonom. Alte boli care determină creşterea nivelului plasmatic de glucagon sunt insuficienţa renală, pancreatita acută, hipercorticismul, insuficienţa hepatică, stresul sever şi postul prelungit sau hiperglucagonemia familială, la fel ca şi tratamentul cu danazol. Cu excepţia cirozei, niciuna dintre aceste boli nu cresc glucagonul plasmatic > 500 pg/mL.

Eritemul necrotic migrator nu este patognomonic glucagonomului, acesta apărând şi în cadrul bolilor mieloproliferative, al infecţiei cu hepatită B, al malnutriţiei, al sindromului de intestin scurt, al bolilor inflamatorii intestinale şi al malabsorbţiei.

TRATAMENT **Glucagonoame**

La 50-80% dintre pacienţi, metastazele hepatice sunt deja prezente şi rezecţia curativă chirurgicală nu este posibilă. Rezecţia parţială la pacienţii cu boală avansată sau cu alte tratamente antitumorale poate fi benefică (vezi „Tratament specific antitumoral"). Analogii de somatostatină cu durată lungă de acţiune, cum sunt octreotidul şi lanreotidul îmbunătăţesc evoluţia rash-ului la 75% dintre pacienţi şi, de asemenea, au efect favorabil asupra scăderii ponderale, durerii şi diareei, dar nu au efect asupra intoleranţei la glucoză.

SINDROMUL SOMATOSTATINOMULUI

Sindromul somatostatinomului este determinat de NET, care secretă cantităţi excesiv crescute de somatostatină, ce determină un sindrom specific, caracterizat prin diabet zaharat, colecistopatie, diaree şi steatoree. Nu există nicio diferenţă în literatură între o tumoră care are imunoreactivitate stomatostatin-like (somatostatinom) şi o tumoră care produce (11-45%) sau nu (55-90%) un sindrom clinic (sindromul somatostatinomului) prin secreţia de somatostatină. Într-o analiză a 173 de cazuri cu somatostatinom, doar 11% au fost asociate cu sindromul somatostatinomului. Media de vârstă este de 51 de ani. Somatostatinoamele au ca localizare primară pancreasul şi intestinul subţire, iar frecvenţa simptomelor şi a apariţiei sindromului somatostatinomului diferă în funcţie de localizare. Simptomele caracteristice sunt mai frecvente în localizarea pancreatică decât în cea intestinală a somatostatinoamelor: diabet zaharat (95% vs. 21%), colecistopatie (94% vs. 43%), diaree (92% vs. 38%), steatoree (83% vs. 12%), hipoclorhidrie (86% vs. 12%) şi scădere ponderală (90% vs. 69%). Sindromul somatostatinomului se manifestă la 30-90% dintre somatostatinoamele pancreatice şi la 0-5% dintre cele intestinale. În numeroase studii, 43% dintre toate NET duodenale conţineau granule de somatostatină; chiar şi aşa, sindromul somatostatinomului este rar întâlnit (< 2%). Somatostatinomul este localizat în pancreas la 56-74% dintre cazuri, sediul primar fiind capul pancreasului. Tumorile sunt în general unice (90%) şi mari (dimensiunea medie fiind de 4,5 cm). Metastazele hepatice sunt frecvente, fiind prezente la 69-84% dintre pacienţi. Somatostatinoamele sunt rare la pacienţii cu MEN 1, apărând doar la 0,65%.

Somatostatina este un tetradecapeptid larg răspândit la nivelul SNC şi al tractului GI, unde funcţionează ca neurotransmiţător sau are acţiune paracrină, respectiv autocrină. Este un inhibitor puternic al multor procese, incluzând

eliberarea aproape a tuturor hormonilor, secreția acidă, secreția pancreatică și intestinală și absorbția intestinală. Majoritatea manifestărilor clinice se leagă direct de aceste acțiuni inhibitorii.

Diagnostic

În majoritatea cazurilor, somatostatinoamele au fost descoperite accidental, fie în timpul unei colecistectomii, sau a unei endoscopii. Prezența corpilor psammoma fie-o tumoră duodenală ar trebui să ridice suspiciunea acestui diagnostic. Tumorile duodenale care conțin somatostatină sunt asociate din ce în ce mai mult cu boala von Recklinghausens. Majoritatea acestor tumori (> 98%) nu determină sindromul somatostatinomului. Diagnosticul acestui sindrom necesită demonstrarea nivelurilor plasmatice crescute de somatostatină.

TRATAMENT Somatostatinoame

Tumorile pancreatice au frecvent (70-92%) metastaze la prezentare, pe când doar 30-69% dintre somatostatinoamele intestinale au metastaze. Tratamentul de elecție este cel chirurgical în cazul celor fără metastaze hepatice diseminate. Simptomele pacienților cu sindromul somatostatinomului sunt ameliorate de tratamentul cu octreotid.

VIPoame

VIPoamele sunt tumori endocrine care secretă cantități excesive de peptid intestinal vasoactiv, ce determină un sindrom diferit, caracterizat prin diaree în cantități mari, hipokaliemie și deshidratare. Acest sindrom este cunoscut și ca sindromul Verner-Morrison, holeră pancreatică sau sindromul WDHA ce semnifică diaree apoasă(**w**atery **d**iarrhea), **h**ipokaliemie și **a**clorhidrie, simptome pe care unii pacienți le dezvoltă. Media de vârstă a pacienților cu acest sindrom este de 49 de ani; chiar și așa, poate apărea și în copilărie, caz în care este cauzat de un ganglioneurom sau un ganglioneuroblastom.

Principalele simptome sunt diareea în cantitate mare (100%), suficient de severă încât să provoace hipokaliemie (80-100%), deshidratare (83%), hipoclorhidrie (54-76%) și flush (20%). Diareea este de natură secretorie, persistentă de-a lungul repausului alimentar și aproape întotdeauna > 1 L/zi și în 70% dintre cazuri este > 3 L/zi. În unele studii, la aproape jumătate dintre pacienți, diareea a fost intermitentă la început. Majoritatea pacienților nu au și steatoree (16%), iar volumul crescut al scaunului este cauzat de excreția crescută de sodiu și potasiu, care, împreună cu anionii, determină osmolalitatea scaunului. Pacienții au frecvent hiperglicemie (25-50%) și hipercalcemie (25-50%).

VIP, un peptid de 28 de aminoacizi, este un neurotransmițător important, prezent ubicuitar la nivelul SNC și al tractului GI. Acțiunile sale includ stimularea secreției clorului la nivelul intestinului subțire; de asemenea are efecte asupra contractilității mușchiului neted, inhibă secreția acidă și are efecte vasodilatatoare, ceea ce explică aproape toate componentele sindromului clinic.

La adulți, între 80-90% din VIPoame sunt localizate la nivel pancreatic, iar restul sunt feocromocitoame, carcinoide intestinale și foarte rar ganglioneuroame secretoare de VIP. Aceste tumori sunt de obicei unice, 50-75% se află localizate în coada pancreasului și 37-68% au metastaze hepatice la diagnostic. La copii < 10 ani, sindromul este determinat în mod obișnuit de ganglioneuroame sau ganglioblastoame, iar tumorile sunt mult mai rar maligne (10%).

Diagnostic

Diagnosticul necesită demonstrarea nivelurilor plasmatice crescute de VIP și prezența diareei de volum crescut. Un volum al scaunului < 700 mL/zi a fost propus pentru a exclude diagnosticul de VIPom. Când pacientul se află în repaus alimentar, pot fi excluse mai multe boli care produc diaree în cantități însemnate. Alte cauze de diaree secretorie cu volum mare sunt gastrinoamele, abuzul cronic de laxative, sindromul carcinoid, mastocitoza sistemică și, foarte rar, cancerul medular tiroidian, diareea de cauză diabetică, boala celiacă și SIDA. Dintre toate acestea, doar VIPoamele produc un nivel plasmatic crescut de VIP. Folosirea clandestină cronică de laxative/diuretice este deosebit de greu de diagnosticat clinic. De aceea, la un pacient cu diaree cronică neexplicabilă, ar trebui efectuat un screening pentru abuzul de laxative; vor fi descoperiți mulți dintre cei care abuzează de laxative, chiar dacă nu toți dintre aceștia.

TRATAMENT Peptidom intestinal vasoactiv

Cel mai important tratament care se face inițial la acești pacienți este corectarea deshidratării, a hipokaliemiei și a pierderii de electroliți prin înlocuirea cu soluții electrolitice. Acești pacienți pot avea nevoie de 5 L/zi de fluide și > 22 mEq/zi de potasiu. Deoarece între 37-68% dintre pacienții adulți diagnosticați cu VIPoame au la prezentare metastaze hepatice, un număr important nu pot fi tratați chirurgical. La aceștia, analogii de somatostatină cu acțiune de lungă durată, cum sunt octreotidul și lanreotidul, sunt medicamentele de primă alegere.

Octreotidul/lanreotidul vor controla diareea pe termen scurt și lung la 75-100% dintre pacienți. La cei nonresponsivi, combinația de glucocorticoizi și octreotid/lanreotid s-a dovedit utilă la un număr mic de pacienți. Printre alte medicamente raportate ca fiind de ajutor la un număr mic de pacienți se numără prednisonul (60-100 mg/zi), clonidina, indometacinul, fenotiazinele, loperamidul, lidamidina, litiul, propranololul și metoclopramidul. Tratamentul bolii în stadiu avansat prin embolizare, chemoembolizare, chimioterapie, radioterapie, ablație prin radiofrecvență și radioterapia cu receptori peptidici pot fi de ajutor (vezi mai departe în acest capitol).

TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE NONFUNCȚIONALE (NF-PET)

NF-PET sunt tumori endocrine cu origine în pancreas, care nu au produși de secreție sau ai căror produși nu determină un sindrom clinic specific. Simptomele sunt cauzate în totalitate de tumora per se. NF-PET secretă cromogranina A (90-100%), cromogranina B (90-100%), PP (58%), α-HCG (gonadotropina corionică umană) (40%) și β-HCG (20%). Deoarece simptomele sunt cauzate de masa tumorală, pacienții cu NF-PET se prezintă tardiv în evoluția bolii cu tumori invazive și metastaze hepatice (64-92%), tumorile fiind de obicei mari (72% > 5 cm). NF-PET sunt de obicei unice, cu excepția sindromului MEN 1, caz în care sunt multiple. Localizarea primară este la nivelul capului pancreasului. Chiar dacă aceste tumori nu determină un sindrom funcțional, studiile imunohistochimice arată că ele sintetizează numeroase peptide și nu pot fi diferențiate de tumorile funcționale prin imunohistochimie. În MEN 1, 80-100% dintre pacienți au NF-PET microscopice, dar care se măresc sau devin simptomatice în foarte puține cazuri (0-13%). În VHL, 12-17% vor dezvolta NF-PET și 4% au diametrul ≥ 3 cm.

Cele mai frecvente simptome sunt durerea abdominală (30-80%), icterul (20-35%) și scăderea ponderală, fatigabilitatea sau sângerarea; între 10-30% sunt descoperite întâmplător. Intervalul de timp mediu între debutul simptomelor și diagnostic este de 5 ani.

Diagnostic

Diagnosticul se confirmă prin rezultatul histologic la un pacient fără simptomele clinice sau niveluri hormonale plasmatice crescute ale vreunui sindrom menționat anterior. Principala problemă a diagnosticului este în a diferenția un NF-PET de o tumoră pancreatică nonendocrină, care este mai frecventă. Chiar dacă nivelurile de cromogranină sunt crescute la aproape toți pacienții, aceasta nu este specifică bolii, putând fi întâlnită și în PET-urile funcționale, carcinoide și alte tulburări neuroendocrine. Polipeptidul pancreatic plasmatic, fiind crescut la 22-71% dintre pacienți, ar trebui să sugereze diagnosticul la un pacient cu masă tumorală pancreatică, deoarece este normal de obicei la pacienții cu adenocarcinoame pancreatice. Nivelul plasmatic crescut de PP nu este un criteriu de diagnostic al acestei tumori, deoarece este crescut și în alte condiții, cum ar fi insuficiența renală cronică, vârsta înaintată, bolile inflamatorii și diabetul zaharat. Un rezultat pozitiv al scanării receptorilor de somatostatină la un pacient cu masă tumorală pancreatică ar trebui să sugereze mai curând prezența unei PET/NF-PET decât a unei tumori nonendocrine.

TRATAMENT **Tumori endocrine pancreatice nonfuncționale**

În general, rata de supraviețuire a pacienților cu NF-PET sporadice este de 30-63% la 5 ani, cu o medie de supraviețuire de 6 ani. Din păcate, rezecția curativă chirurgicală poate fi luată în considerare doar la un număr mic dintre acești pacienți, deoarece 64-92% se prezintă cu metastaze. Tratamentul trebuie direcționat împotriva tumorii per se prin metodele variate discutate mai jos, în cadrul tratamentului pentru stadii avansate ale bolii. Tratamentul NF-PET în cazul pacienților cu MEN 1 sau VHL este controversat. Majoritatea recomandă rezecție chirurgicală pentru orice tumoră > 2-3 cm în diametru; cu toate acestea, nu există un consens în ceea ce privește NF-PET-urile mai mici, în majoritatea cazurilor fiind recomandată urmărirea atentă a acestor tumori.

GRFoame

GRFoamele sunt tumori endocrine care secretă cantități foarte mari de factor eliberator al hormonului de creștere (GRF- growth hormone-releasing factor), ceea ce determină acromegalie. GRF este un peptid de 44 de aminoacizi, iar 25% dintre PET-uri au imunoreactivitate pentru GRF, deși acesta este rar secretat. GRFoamele sunt în 47-54% dintre cazuri tumori pulmonare, 29-30% PET-uri și carcinoide de intestin subțire în 8-10% din cazuri; până la 12% au altă localizare. Pacienții au o medie de vârstă de 38 de ani, iar simptomele sunt cauzate fie de acromegalie, fie de tumora per se. Acromegalia cauzată de un GRFom nu se poate deosebi de cea clasică. Tumorile pancreatice sunt de obicei mari (> 6 cm), iar metastazele hepatice sunt prezente la 39% dintre cazuri. Aceste tumori ar trebui suspectate la orice pacient cu acromegalie și tumoră abdominală, orice pacient cu MEN 1 și acromegalie sau la orice pacient fără adenom pituitar, dar cu acromegalie și hiperprolactinemie, caz care apare la 70% dintre GRFoame. GRFoamele apar la < 1% dintre pacienții cu MEN 1. Diagnosticul se pune pe analizele pentru GRF și hormonul de creștere prelevate din plasmă. Majoritatea GRFoamelor au un nivel plasmatic de GRF > 300 pg/mL (normal < 5 pg/mL la bărbați, < 10 pg/mL la femei). Pacienții cu GRFom au de asemenea, niveluri plasmatice crescute de factor de creștere insulin-like tip I (IGF-1), similar celor cu acromegalie clasică. Chirurgia este tratamentul de alegere dacă nu sunt prezente metastaze difuze. Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum sunt octreotidul și lanreotidul, sunt medicamentele de primă linie, 75-100% dintre pacienți răspunzând la tratament.

ALTE SINDROAME ENDOCRINE PANCREATICE RARE

Sindromul Cushing (ACTHom) cauzat de PET reprezintă 4-16% dintre cazurile de sindrom Cushing cu secreție ectopică. Apare la 5% dintre cazurile de gastrinom sporadic, aproape invariabil la pacienții cu metastaze hepatice și este un factor de prognostic negativ independent. Hipercalcemia paraneoplazică datorată eliberării din PET a peptidului legat de hormonul paratiroidelor (PTHrP - parathyroid hormone-related peptide), a unei substanțe care seamănă cu PTH-ul sau a unui factor necunoscut este rar

raportată. Tumorile sunt în general mari și metastazele hepatice sunt de obicei prezente. Majoritatea (88%) pare a fi determinată de eliberarea de PTHrP. PET-urile pot fi rar cauza unui sindrom carcinoid. PETurile secretoare de calcitonină au fost propuse a fi cauza unui sindrom clinic specific. O jumătate dintre pacienți are diaree care dispare după rezecția tumorii. Propunerea ca acesta să fie un sindrom clinic separat este bazată și pe descoperirea conform căreia 25-42% dintre pacienții cu cancer medular tiroidian și hipercalcitonemie dezvoltă diaree, probabil secundară unei tulburări a motilității. Aceasta este clasificată în Tabelul 22-2 ca fiind o posibilă boală separată, deoarece au fost descrise foarte puține cazuri. În aceeași categorie, cu foarte puține cazuri descrise, sunt PET-urile secretante de renină la un pacient care se prezintă cu hipertensiune; PET-urile secretante de hormon luteinizant determină masculinizare sau libidou scăzut; PET-urile secretoare de eritropoietină determină policitemie, iar cele secretante de factor de creștere insulin-like tip II determină hipoglicemie (Tabelul 22-2). Ghreilna este un peptid de 28 de aminoacizi cu mai multe funcții metabolice. Deși a fost detectat prin imunohistochimie la majoritatea PET-urilor, nu există niciun sindrom clinic specific asociat eliberării de ghrelină din PET.

LOCALIZAREA TUMORALĂ

Localizarea tumorii primare și cunoașterea extensiei acesteia sunt esențiale pentru un management corect al tuturor carcinoidelor și PET-urilor. În lipsa unor investigații imagistice adecvate, nu este posibil să stabilim dacă pacientul este un candidat pentru rezecția curativă, chirurgia citoreductivă sau pentru tratament antitumoral, ori să prezicem prognosticul corect al pacientului.

Mai multe metode de localizare tumorală sunt folosite pentru ambele tipuri de NET, incluzând examenele imagistice convenționale (examene computer tomograf, rezonanță magnetică nucleară, ecografie abdominală, angiografie selectivă), scintigrafia receptorilor de somatostatină (SRS) și examenul tomografic cu emisie de pozitron. În cazul PET, ecografia endoscopică (EUS) și localizarea funcțională prin determinarea gradientelor hormonale din sângele venos s-au dovedit a fi utile. Carcinoidele bronșice sunt de obicei diagnosticate prin radiografie toracică standard și evaluate prin intermediul CT. Carcinoidele rectale, duodenale, colonice și gastrice sunt diagnosticate prin endoscopie gastrointestinală.

PET-urile, la fel ca tumorile carcinoide, au frecvent afinitate înaltă pentru receptorii de somatostatină, atât la nivelul tumorii primare, cât și la nivelul metastazelor. Din cele cinci tipuri de receptori de somatostatină (sst_{1-5}), octreotidul marcat radiologic se leagă cu o afinitate crescută de sst_2 și sst_5, având o afinitate mică pentru sst_3 și una foarte mică pentru sst_1 și sst_4. Între 90 și 100% dintre tumorile carcinoide și PET-uri dețin sst_2, iar multe au de asemenea și celelalte patru subtipuri sst. Interacțiunea cu acești receptori poate fi folosită în localizarea NET-urilor folosind [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] octreotidul și scanarea radionuclidică (SRS), cât și pentru tratamentul excesului hormonal cu octreotid sau lanreotid, așa cum s-a discutat anterior. Datorită sensibilității și abilității de a localiza tumora în organism, SRS este primul examen imagistic de ales în localizarea primară și a metastazelor NET. SRS localizează tumora la 73-89% dintre pacienții cu carcinoid și la 56-100% dintre cei cu PET, cu excepția insulinoamelor. Insulinoamele sunt de obicei mici și au o densitate scăzută a receptorilor sst, fapt din care rezultă că SRS-ul este pozitiv la doar 12-50% dintre pacienții cu insulinom. Figura 22-3 este un exemplu de tumoră carcinoidă cu sensibilitate crescută pentru SRS. Examenul CT a arătat o singură metastază hepatică, pe când SRS-ul a demonstrat prezența a trei metastaze hepatice în localizări diferite.

Pot apărea rezultate fals-pozitive accidentale la SRS (12% într-un studiu), deoarece multe alte țesuturi normale, la fel ca și alte boli, pot avea o densitate crescută de receptori sst, aici incluzând granuloamele (sarcoide, tuberculoase etc.), afecțiunile tiroidei (gușă, tiroidită) și limfocitele activate (limfoame, plăgi infectate). În cazul PET la nivelul pancreasului, EUS este foarte sensibilă, localizând 77-100% dintre insulinoame, care apar aproape exclusiv în pancreas. Ecografia endoscopică este mai puțin sensibilă în cazul tumorilor extrapancreatice. Este folosită din ce în ce mai mult la pacienții cu MEN 1 și într-o proporție mai mică la VHL, pentru a detecta PET-uri foarte mici, nediagnosticate prin alte metode, sau în evaluări seriate, pentru a determina

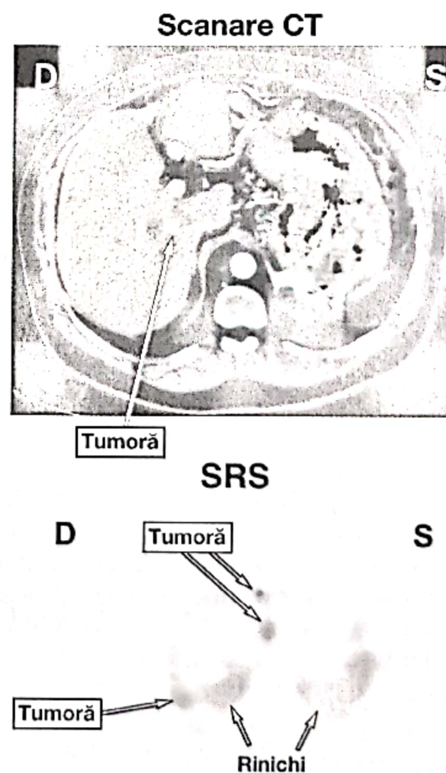


FIGURA 22-3
Abilitatea examenului CT (*sus*) și a scintigrafiei receptorilor de somatostatină (SRS) (*jos*) în a localiza metastazele carcinoide la nivelul ficatului.

modificări ale dimensiunilor sau o creștere rapidă a tumorii la pacienții la care chirurgia a fost amânată. EUS însoțită de o evaluare citologică este de asemenea folosită frecvent pentru a diferenția un NF-PET de un adenocarcinom pancreatic sau de o altă tumoră pancreatică nonendocrină.

Insulinoamele supraexprimă receptori pentru GLP-1; un analog GLP-1 radiomarcat poate localiza insulinoamele oculte, nediagnosticate prin alte examene imagistice. Localizarea funcțională prin determinarea gradientelor hormonale nu prea mai este folosită pentru gastrinoame (după injecții intraarteriale cu secretină), dar este încă folosită frecvent la pacienții cu insulinoame la care alte investigații imagistice au fost negative (evaluarea concentrației de insulină din vena hepatică după o injecție intraarterială cu calciu). Testul cu calciu intraarterial poate de asemenea să indice cauza hipoglicemiei, fie un insulinom, fie nesidioblastoza. Ultima entitate capătă o importanță din ce în ce mai mare, deoarece hipoglicemia după operația de bypass gastric pentru obezitate are o frecvență tot mai crescută, având drept cauză primară nesidioblastoza, deși rar poate fi cauzată de un insulinom.

Dacă metastazele hepatice sunt identificate la SRS, pentru a stabili un tratament corect este recomandat fie un examen CT, fie un examen RMN, pentru a determina localizarea exactă a metastazelor și a dimensiunilor acestora, deoarece SRS-ul nu oferă informații cu privire la dimensiunea tumorii. Localizarea funcțională prin determinarea gradientelor hormonale după injecție intraarterială cu calciu pentru insulinoame și injecție cu secretină pentru gastrinoame reprezintă o metodă sensibilă, fiind pozitivă la 80-100% dintre pacienți. Cu toate acestea, această metodă realizează doar o localizare regională și astfel este rezervată cazurilor în care alte examene imagistice au fost negative.

Două noi examene imagistice (tomografia cu emisie de pozitron și utilizarea scanărilor hibrid, cum sunt CT-ul și SRS-ul) au crescut sensibilitatea diagnosticului. Tomografia cu emisie de pozitron, care folosește ^{18}F-fluoro-DOPA la pacienții cu carcinoid sau cu ^{11}C-5-HTP sau analogi de somatostatină marcați cu galiu^{68} la pacienții cu PET sau carcinoid, are o sensibilitate mai mare decât examenele imagistice convenționale sau SRS și probabil va fi folosită tot mai mult în viitor. Tomografia cu emisie de pozitron pentru NET gastrointestinale nu este aprobată în acest moment în Statele Unite.

TRATAMENT Boală avansată (Boală metastatică difuză)

Cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuire este reprezentat de prezența metastazelor hepatice (Fig. 22-4). La pacienții cu carcinoid de proenteron, dar fără metastaze hepatice, supraviețuirea la 5 ani a fost de 95% într-un studiu, iar cu metastaze la distanță a fost de 20% (Fig. 22-4, jos). În cazul gastrinoamelor, supraviețuirea la 5 ani fără metastaze hepatice este de 98%; cu metastaze hepatice limitate la un singur lob hepatic este de 78%; și cu metastaze difuze, de 16% (Fig. 22-4, sus). Într-un studiu mare, cu 156 de pacienți (67 PET-uri, restul carcinoide), rata generală de supraviețuire la 5 ani a fost de 77%; 96% fără metastaze hepatice, 73% cu metastaze hepatice și 50% cu metastaze la distanță. Așadar, tratamentul bolii metastatice avansate este o adevărată provocare. Mai multe terapii s-au dovedit eficiente, cum ar fi: chirurgia citoreductivă [chirurgical sau cu ablație prin radiofrecvență mare (RFA)], chimioterapia, analogii de somatostatină, interferonul α, embolizarea hepatică singură sau în combinație cu chimioterapia (chemoembolizare), radioterapia cu molecule/microsfere radiomarcate, terapia cu receptori peptidici radiomarcați și transplantul hepatic.

TRATAMENTE ANTITUMORALE SPECIFICE Din păcate, chirurgia citoreductivă se poate realiza doar la 9-22% dintre pacienții care se prezintă cu metastaze hepatice limitate. Deși niciun studiu randomizat nu a demonstrat că ar prelungi viața, rezultatele mai multor studii sugerează faptul că probabil crește

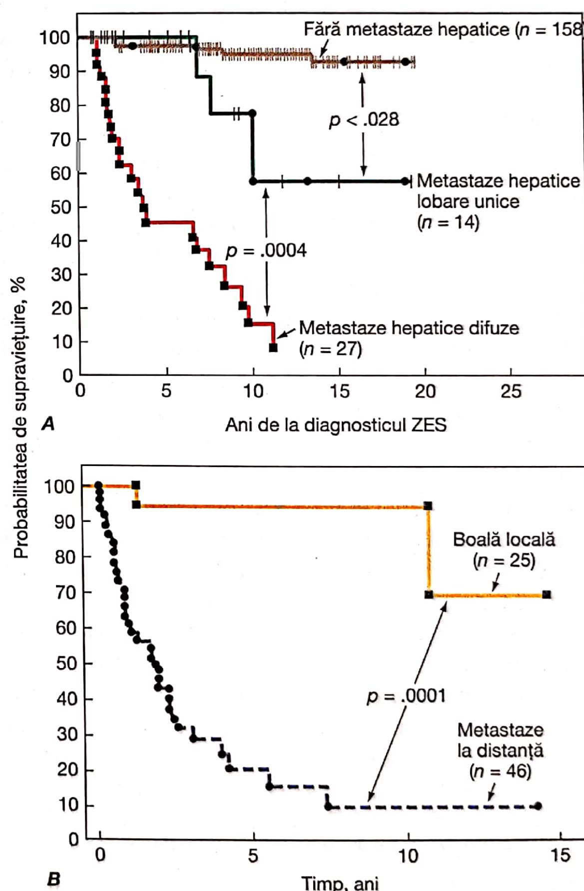


FIGURA 22-4
Efectul prezenței și al extensiei metastazelor hepatice asupra supraviețuirii la pacienții cu gastrinoame (**A**) sau tumori carcinoide (**B**). ZES, sindromul Zollinger-Ellison. (Graficul de sus este realizat după datele a 199 de pacienți cu gastrinom, modificat din F. Yu și colab.: J Clin Oncol 17:615, 1999. Graficul de jos este realizat după datele a 71 de pacienți cu tumori carcinoide de proenteron din E. W. McDermott și colab.: Br J Surg 81:1007, 1994.)

supraviețuirea; așadar, este recomandată dacă se poate realiza. Ablația termică prin radiofrecvență poate fi aplicată în cazul NET gastrointestinale cu metastaze hepatice doar dacă acestea au un anumit număr (de obicei < 5) și o anumită dimensiune (de obicei < 3,5 cm în diametru). Ratele de răspuns sunt > 80%, rata de morbiditate este mică, iar această procedură poate fi eficientă, în special, pacienților cu PET funcționale care sunt greu de controlat din punct de vedere medical.

Chimioterapia tumorilor carcinoide metastatice a avut rezultate dezamăgitoare, cu rate de răspuns de 0-40% cu o combinație de două sau trei medicamente diferite. Chimioterapia în cazul PET-urilor a fost mai eficientă, cu o micșorare a tumorii raportată la 30-70% dintre pacienți. Regimul de tratament actual este reprezentat de streptozocină și doxorubicină. În cazul PET-urilor slab diferențiate, chimioterapia cu cisplatin, etoposid sau derivații acestora este tratamentul recomandat, având o rată de răspuns de 40-70%; chiar și așa, răspunsul este de scurtă durată. Combinații noi de medicamente chimioterapeutice au avut rezultate promițătoare în cazul unui număr mic de pacienți, acestea incluzând temozolomida (TMZ) unică, mai ales în cazul pacienților cu PET care frecvent au deficit de O^6-metilguanină ADN metiltransferază (cu o rată de răspuns de 34%) și TMZ combinată cu capecitabina (cu o rată de răspuns de 59-71% în studiile retrospective).

Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum sunt octreotidul, lanreotidul și interferonul α, scad foarte rar dimensiunea tumorii (0-17%); chiar și așa, aceste medicamente au efecte asupra tumorii, stopând creșterea adițională a acesteia la 26-95% dintre pacienții cu NET. Un studiu randomizat în dublu orb al pacienților cu carcinoid de mezenteron metastazat a demonstrat o încetinire a progresiei în timp a tumorii (14,3 vs. 6 luni, p = ,000072) de când s-a început tratamentul cu octreotid-LAR. Această ameliorare a fost observată la pacienții cu extindere limitată la nivel hepatic. Nu s-a dovedit că această modificare ar crește supraviețuirea. Analogii de somatostatină pot induce apoptoza în tumorile carcinoide, iar interferonul α scade expresia proteinei Bcl-2, ceea ce probabil contribuie la efectele sale antitumorale.

Embolizarea hepatică sau chemoembolizarea (cu dacarbazină, cisplatin, doxorubicină, 5-fluorouracil sau streptozotocină) au scăzut volumul tumoral și au controlat simptomele cauzate de excesul hormonal. Aceste metode sunt rezervate terapiei țintite hepatice în cazurile în care tratamentul cu analogii de somatostatină, interferon (carcinoide) sau chimioterapie (PET) nu dau rezultate. Embolizarea în combinație cu tratamentul cu octreotid sau interferon α a scăzut semnificativ progresia tumorală (p = .008), în comparație cu tratamentul separat, doar cu embolizare sau doar cu octreotid, la pacienții cu carcinoid de mezenteron.

Actual se cercetează radioterapia cu analogi de somatostatină radiomarcați care sunt internalizați de tumoră. Sunt folosite trei tipuri diferite de radionuclizi. Doze mari de octreotid [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] care emite raze γ realizează conversie internă și electroni Auger; yttrium-90 care emite particule β de înaltă energie, cuplate cu un grup de chelatori DOTA la octreotid sau octreotat; și analogi cuplați cu lutețiu^{177} care au ambele tipuri de efecte, se află în studii. Compușii marcați cu ^{111}indium-, ^{90}yttrium- și ^{177}lutețiu- au determinat stabilitate tumorală la 41-81%, 44-88% și 23-40%, respectiv o scădere în dimensiunea tumorii la 8-30%, 6-37% și 38% dintre pacienții cu NET metastatic avansat. Folosirea analogilor marcați cu Lu^{177} pentru a trata 504 pacienți cu NET maligne a produs o reducere a dimensiunilor tumorii de > 50% la 30% dintre pacienți (2% complet) și stabilizare tumorală la 51%. Încă nu s-a determinat efectul asupra supraviețuirii. Aceste rezultate sugerează că noile terapii pot fi de ajutor, mai ales la pacienții cu metastaze diseminate.

Terapia cu radiație internă selectivă (SIRT) care folosește microsfere de yttrium^{90} din sticlă sau rășină este în cercetare la pacienții cu metastaze hepatice nerezecabile. Tratamentul necesită o evaluare atentă a posibilităților de șunt vascular înaintea terapiei și în general este rezervată pacienților fără boală metastatică extrahepatică și cu o rezervă hepatică adecvată. Microsferele-^{90}Y ajung la nivelul ficatului prin injecție intraarterială prin catetere plasate percutanat. În patru studii despre NET cu metastaze, rata de răspuns a variat între 50-61% (parțial sau complet), stabilizarea tumorală a avut loc la 22-41%, iar rata de supraviețuire per total a fost între 25 și 70 de luni. În cel mai mare studiu (148 de pacienți), nu s-a diagnosticat niciun caz de insuficiență hepatică indusă de radioterapie, iar cel mai frecvent efect advers a fost fatigabilitatea (6,5%).

Folosirea transplantului hepatic ca tratament a fost abandonată în cazul majorității tumorilor metastazate la nivel hepatic. Oricum, este încă luat în considerare pentru NET metastatice. Într-o analiză a 103 cazuri de NET maligne (48 PET-uri, 43 carcinoide), ratele de supraviețuire la 2 și la 5 ani au fost de 60%, respectiv 47%. Totuși, rata de supraviețuire în absența recurențelor este mică (< 24%). Pentru pacienții tineri cu NET metastazate doar la nivelul ficatului, transplantul hepatic poate fi justificat.

Noile abordări par promițătoare în ceea ce privește NET gastrointestinal în stadiu avansat. Acestea includ folosirea inhibitorilor factorilor de creștere sau inhibitori ai receptorilor acestora (inhibitori de tirozin kinază, anticorpi monoclonali), inhibitori ai semnalizării mTor (everolimus, temsirolimus), inhibitori ai angiogenezei și inhibitori de tirozin kinază ai receptorului factorului de creștere vascular endotelial sau ai VEGF. O parte dintre aceste medicamente, în mod special sunitinib (inhibitor de tirozin kinază), mai mulți inhibitori ai mTor și bevacizumab (anticorp monoclonal împotriva VEGF) au dovedit rezultate impresionante. Rezultate suplimentare pot fi produse de combinații specifice ale medicamentelor menționate.

CAPITOLUL 23

TULBURĂRI CARE AFECTEAZĂ MAI MULTE SISTEME ENDOCRINE

Camilo Jimenez Vasquez ■ Robert F. Gagel

TULBURĂRI NEOPLAZICE CARE AFECTEAZĂ MAI MULTE SISTEME ENDOCRINE

Sindromul neoplaziei endocrine multiple este definit ca fiind o afecțiune caracterizată prin neoplasme cu localizare în două sau mai multe țesuturi endocrine, la mai mulți membri ai unei familii. Mai multe tulburări genetice diferite predispun la neoplazia de glande endocrine și cauzează sindroame prin exces hormonal (**Tabelul 23-1**). Sunt disponibile teste genetice bazate pe ADN pentru identificarea acestor afecțiuni, dar abordarea eficientă a acestor cazuri necesită înțelegerea neoplaziei endocrine și a trăsăturilor clinice variate care se pot manifesta la un singur pacient.

NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ (MEN 1) TIPUL 1

MEN 1 sau sindromul Wermer este moștenit ca o trăsătură autozomal dominantă. Acest sindrom se caracterizează prin neoplasm al glandelor paratiroide, tumori enteropancreatice, adenoame de hipofiză anterioară și alte tumori neuroendocrine cu penetranță variabilă (Tabelul 23-1). Deși rar, MEN 1 este cel mai frecvent sindrom de neoplazie endocrină multiplă, cu o prevalență estimată de 2-20 la 100 000 în populația generală. Este cauzat de mutații care inactivează gena supresor tumorală *MEN 1* aflată pe cromozomul 11q13.

Gena *MEN1* codează o proteină nucleară numită menină, care interacționează cu JunD, supresând activarea

TABELUL 23-1

ASOCIERI DE BOLI ÎN SINDROAMELE DE NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ (MEN)

MEN 1	MEN 2	SINDROAME MIXTE
Hiperplazia sau adenomul paratiroidelor Hiperplazia, adenomul sau carcinomul celulelor insulare pancreatice Hiperplazia sau adenomul glandei hipofize Alte manifestări mai puțin frecvente: carcinoid de proenteron, feocromocitom, lipoame subcutanate sau viscerale	**MEN 2A** MTC Feocromocitom Hiperplazia sau adenomul paratiroidelor **MEN 2A cu amiloidoză cutanată lichenificată** **MEN 2A cu boala Hirschsprung** **MTC familial** **MEN 2B** MTC Feocromocitom Neuroame gastrointestinale sau mucoase Trăsături marfanoide	**Sindromul von Hippel-Lindau** Feocromocitom Tumori ale celulelor insulare pancreatice Carcinom de celule renale Hemangioblastom al sistemului nervos central Angiom retinian **Neurofibromatoză cu trăsături ale MEN 1 sau 2** **Complexul Carney** Mixoame cardiace, cutanate sau de sân Pigmentație cutanată punctiformă Tumori testiculare, adrenale și pituitare, producătoare de GH Schwannoame de nervi periferici **Tumori hipofizare familiale secretante de prolactină sau de hormon de creștere**

Abrevieri: GH, hormon de creștere; MTC, carcinom medular tiroidian.

transcripției dependentă de JunD. Este neclar cum acest lucru influențează activitatea reglatorie de creștere a meninei, din moment ce JunD este asociat cu inhibarea creșterii celulare. Fiecare copil născut dintr-un părinte cu această afecțiune are o probabilitate de 50% de a moșteni gena. Penetranța variabilă a componentelor neoplazice reprezintă o provocare pentru diagnosticul diferențial și tratament.

Manifestări clinice

Hiperparatiroidismul primar este cea mai frecventă manifestare a MEN 1, cu o penetranță estimată la 95-100%. Hipercalcemia se poate dezvolta în anii adolescenței, dar majoritatea indivizilor sunt afectați la vârsta de 40 de ani (Fig. 23-1). Hiperparatiroidismul este manifestarea cea mai timpurie a sindromului MEN 1 la majoritatea pacienților. Modificările neoplazice din hiperparatiroidism reprezintă un exemplu specific al uneia dintre trăsăturile principale ale tumorilor endocrine în cadrul MEN 1: multicentricitatea. Aceste modificări afectează în mod inevitabil mai multe glande paratiroide, făcând astfel intervenția chirurgicală dificil de realizat. Screeningul pentru hiperparatiroidism implică determinarea fie a nivelului de calciu legat de albumină, fie a calciului ionizat seric. Diagnosticul se pune pe baza nivelurilor crescute de calciu ionizat seric și a valorilor normale ale hormonului paratiroid. Manifestările hiperparatiroidismului în MEN 1 nu diferă de cele ale hiperparatiroidismului sporadic și acestea includ: litiază renală calcică, insuficiență renală, nefrocalcinoză, anomalii osoase (osteoporoză, osteită fibroasă chistică) și manifestări

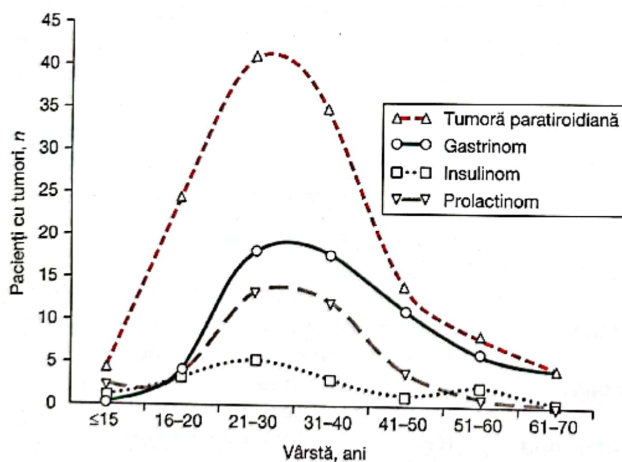


FIGURA 23-1
Vârsta de debut a expresiei tumorilor endocrine în neoplazia endocrină multiplă tip 1 (MEN 1). Datele sunt obținute prin studii retrospective ale hiperfuncției fiecărei glande endocrine la 130 de cazuri de MEN 1. Vârsta de debut reprezintă vârsta primelor simptome, a tumorilor fără simptome sau vârsta la care au apărut primele modificări la testele de screening. Rata de diagnostic a hiperparatiroidismului a crescut brusc între 16 și 20 de ani. (Reprodus cu permisiune din S. Marx și colab.: Ann Intern Med 129:484,1998.)

gastrointestinale și musculoscheletale. Abordarea este dificilă din cauza debutului precoce, a ratelor de recurență importante și a multitudinii de afectări ale glandelor paratiroide.

Diferențierea hiperparatiroidismului din MEN 1 de alte forme de hiperparatiroidism primar familial se face pe baza istoricului familial, a trăsăturilor histologice ale țesuturilor paratiroidelor rezecate, a prezenței mutației *MEN 1* și, uneori, prin supravegherea pe termen lung pentru a determina dacă se dezvoltă alte manifestări ale MEN 1. Hiperplazia paratiroidelor este cea mai frecventă cauză de hiperparatiroidism în MEN 1, deși au fost descrise și adenoame unice sau multiple. Hiperplazia uneia sau a mai multor glande paratiroide este mai frecventă la pacienții tineri; adenoamele apar de obicei la pacienții mai în vârstă sau la cei cu boală de lungă durată.

Tumorile enteropancreatice sunt cea de-a doua cea mai frecventă manifestare a MEN 1, cu o penetranță estimată de 50%. Au tendința să apară în același timp cu hiperparatiroidismul (Fig. 23-1); 30% sunt maligne. Majoritatea acestor tumori secretă hormoni peptidici care determină sindroame clinice specifice. Însă aceste sindroame pot avea un debut insidios și progresie lentă, făcând diagnosticul dificil și în multe cazuri fiind pus tardiv. Unele tumori enteropancreatice nu secretă hormoni. Aceste tumori „mute“ se diagnostichează de obicei în timpul examenelor de screening radiologice. Metastazele, cel mai frecvent la nivel hepatic, apar la o treime dintre acești pacienți.

Gastrinoamele sunt cele mai frecvente tumori enteropancreatice observate la pacienții cu MEN 1 și determină sindroamul Zollinger-Ellison (ZES). ZES este determinat de producția excesivă de gastrină și apare la mai mult de jumătate dintre pacienții cu MEN 1 cu tumori mici carcinoid-like, având localizare în peretele duodenal și mai rar în celulele insulare pancreatice. Poate fi mai mult de o tumoră secretantă de gastrină, fiind astfel dificil de localizat. Secreția puternic acidă poate cauza esofagită, ulcer duodenal, ulcer al jejunului proximal și diaree. Diateza ulceroasă este de obicei refractară la terapia conservatoare, de exemplu antiacide. Diagnosticul se pune pe baza secreției gastrice acide crescute, niveluri bazale de gastrină crescute în ser [în general > 115 pmol/L (200 pg/mL)] și un răspuns seric exagerat al gastrinei la administrarea de secretină sau calciu. Alte cauze de gastrină serică crescută, precum aclorhidria, tratamentul cu antagoniști de receptor H_2 sau inhibitori de pompă de protoni, obstrucția de antru piloric, rezecția de intestin subțire, obstrucția evacuării gastrice și hipercalcemia trebuiesc excluse (Fig 23-1). Examenul CT de înaltă rezoluție în fază incipientă, RMN-ul abdominal cu contrast, scanarea cu octreotid și/sau ecografia endoscopică sunt cele mai bune examene preoperatorii pentru identificarea gastrinomului primar și a metastazelor acestuia; ecografia intraoperatorie este metoda cea mai sensibilă pentru identificarea tumorilor mici. Aproximativ o pătrime dintre toate cazurile de ZES apar în contextul sindromului MEN 1.

Insulinoamele sunt al doilea tip de tumoră enteropancreatică la pacienții cu MEN 1. Spre deosebire de gastrinoame, majoritatea insulinoamelor își au originea la nivelul

pancreasului, devenind cele mai frecvente tumori pancreatice în cadrul MEN 1. Hipoglicemia determinată de insulinoame se observă la aproape o treime dintre pacienții MEN 1 cu tumori de celule insulare pancreatice (Fig. 23-1). Tumorile pot fi benigne sau maligne (25%). Diagnosticul poate fi sugerat de o hipoglicemie documentată în timpul unui repaus alimentar de scurtă durată, asociată cu creșterea simultană a nivelurilor de insulină serică și peptid C. În mod obișnuit, este necesar să se supună pacientul la 12 până la 72 de ore de post alimentar supravegheat pentru a provoca hipoglicemia (Cap. 20). Insulinoamele mari pot fi identificate la examenul CT sau RMN; tumorile mici nedetectate prin tehnicile radiologice convenționale pot fi localizate prin ecografie endoscopică sau prin arteriografie selectivă, realizată prin injecția de calciu în fiecare dintre arterele care alimentează pancreasul și prin luarea unei probe de insulină din vena hepatică, pentru a identifica zona anatomică în care se află tumora. Ecografia intraoperatorie este folosită frecvent pentru a localiza aceste tumori. Tendința actuală de a realiza un diagnostic precoce și, în consecință, al tumorilor mici a redus utilitatea scanării cu octreotid, care este pozitivă la puțini din acești pacienți.

Glucagonomul, care apare ocazional în cadrul MEN 1, cauzează un sindrom caracterizat prin hiperglicemie, rash cutanat (eritem necrotic migrator), anorexie, glosită, anemie, depresie, diaree și tromboză venoasă. La aproape jumătate dintre acești pacienți nivelul plasmatic de glucagon este crescut, fapt ce a dus la denumirea acestui sindrom ca *sindromul glucagonomului*, deși creșterea nivelului plasmatic de glucagon la pacienții cu MEN 1 nu este obligatoriu asociat cu apariția acestor simptome. Unii dintre pacienții cu acest sindrom au, de asemenea, niveluri plasmatice crescute de ghrelină. Sindromul glucagonomului poate fi rezultatul interacțiunii complexe dintre producția crescută de glucagon și ghrelină și statusul nutrițional al pacientului.

Sindromul Verner-Morrison sau al *diareei apoase* constă în diaree apoasă, hipokaliemie, hipoclorhidrie și acidoză metabolică. Diareea poate fi voluminoasă și aproape întotdeauna este asociată cu tumori ale celulelor insulare în contextul MEN 1, îndreptățind folosirea termenului de *holeră pancreatică*. Însă, atunci când nu este asociat cu MEN 1, acest sindrom apare și în contextul altor tumori în afara celor de celule insulare pancreatice, cum ar fi carcinoidele sau alte tumori. Se crede că acest sindrom este rezultatul producției excesive de peptid intestinal vasoactiv (VIP), deși nivelurile plasmatice de VIP pot să nu fie crescute. Hipercalcemia poate fi determinată de efectele VIP de a stimula resorbția osoasă osteoclastică, dar și de hiperparatiroidism. Alte afecțiuni care ar trebui incluse în diagnosticul diferențial al diareei cronice sunt bolile infecțioase sau parazitare, boala inflamatorie intestinală, boala celiacă și alte cauze endocrine precum ZES, carcinoidul și carcinomul medular tiroidian.

Neoplasmele pancreatice diferă de celelalte componente ale MEN 1 prin faptul că aproximativ o treime dintre tumori au caracteristici maligne, incluzând metastazele hepatice. Neoplasmele pancreatice pot fi de asemenea utile în a sublinia o altă trăsătură a MEN 1: impactul specific al unui hormon produs de o componentă a MEN 1 asupra unei alte componente neoplazice a acestui sindrom. Exemple specifice includ efectele fie ale hormonului de eliberare a corticotropinei (CRH), fie ale hormonului de eliberare a hormonului de creștere (GHRH), produse de o tumoră a celulelor insulare care determină un sindrom prin excesul de hormon adrenocorticotrop (ACTH) (boala Cushing), fie ale GH (acromegalie) produs de glanda pituitară. Aceste interacțiuni secundare oferă complexitate diagnosticului și tratamentului acestor sindroame tumorale. Tumorile de celule insulare pancreatice sunt diagnosticate prin identificarea unui sindrom clinic caracteristic, teste hormonale provocate sau nu prin stimuli sau prin tehnici radiologice. Una dintre abordări include screeningul anual al indivizilor aflați la risc, prin măsurarea nivelurilor de polipeptid pancreatic bazale sau stimulate de prânzuri alimentare, pentru identificarea precoce a tumorilor; raționamentul acestei strategii de screening este acela că îndepărtarea chirurgicală a tumorilor de celule insulare într-un stadiu precoce este curativă. Alte abordări de screening includ determinarea nivelurilor de gastrină serică și polipeptid pancreatic la 2-3 ani, cu rațiunea că neoplasmele pancreatice vor fi identificate într-un stadiu mai tardiv, dar vor putea fi tratate medical sau chirurgical, dacă este posibil. Examenul precoce CT de înaltă rezoluție sau ecografia endoscopică reprezintă cele mai bune investigații preoperatorii pentru identificarea acestor tumori; ecografia intraoperatorie este metoda cea mai sensibilă pentru detectarea tumorilor mici. Chiar dacă tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) poate identifica 50% dintre tumorile pancreatice de celule insulare, majoritatea acestor tumori sunt mari; și cum cele mai multe dintre aceste tumori pot fi identificate prin CT sau ecografie, sensibilitatea FDG-PET pentru tumorile mici îl fac nefolositor pentru un diagnostic precoce.

Tumorile pituitare apar la 20-30% dintre pacienții cu MEN 1 și au tendința de a fi multicentrice. Aceste tumori pot avea un comportament agresiv și pot determina invazie locală, ceea ce le face greu de rezecat (Cap. 2). Prolactinoamele sunt cele mai frecvente (Fig. 23-1) și se diagnostichează prin niveluri serice de prolactină > 200 μg/L, cu sau fără prezența unei mase tumorale pituitare evidente la examenul RMN. Valori < 200 μg/L pot fi cauzate de un neoplasm care secretă prolactină sau de compresia tijei hipofizei de un alt tip de tumoră hipofizară. Acromegalia cauzată de producția excesivă de GH este al doilea cel mai frecvent sindrom din cadrul MEN 1 și rar poate fi cauzat de secreția de GHRH de către o tumoră a celulelor insulare (vezi mai sus). Posibilitatea unor tumori ereditare secretante de hormon de creștere sau de prolactină (vezi mai jos la „Alte sindroame genetice de tumori endocrine") ar trebui luată în calcul în cadrul diagnosticului diferențial. Boala Cushing este cauzată de ACTH-ul secretat de tumorile pituitare sau de producția ectopică de ACTH sau CRH de către alte componente ale sindromului MEN 1, incluzând tumorile carcinoide, de celule insulare sau adenoamele adrenale. Diagnosticul bolii Cushing

de cauză pituitară se realizează cel mai bine prin testul de supresie cu dexametazonă în doză mare sau prin recoltarea unei probe de ACTH din sinusul venos pietros după o injecție i.v. de CRH. Diferențierea dintre o tumoră pituitară primară și o tumoră care secretă CRH ectopic poate fi dificilă, deoarece glanda pituitară este sursa de ACTH în ambele cazuri; documentarea producției de CRH de către o tumoră carcinoidă sau una pancreatică insulară poate fi singura metodă prin care se poate demonstra secreția ectopică de CRH.

Tumorile corticosuprarenaliene se regăsesc la aproape jumătate dintre purtătorii genei, dar sunt rar funcționale; adenoamele corticale sunt în mod excepțional maligne. Au fost descrise cazuri rare de feocromocitom în contextul MEN 1. Datorită faptului că sunt foarte rare, screeningul în cazul acestor tumori este indicat doar atunci când există simptome sugestive.

Tumorile carcinoide în cadrul MEN 1 sunt de tip proenteron și sunt derivate din timus, plămân, stomac sau duoden; pot metastaza sau invada local. Aceste tumori secretă serotonină în mod normal, calcitonină sau CRH; sindromul carcinoid tipic cu flush, diaree și bronhospasm este rar (Cap. 22). Tumorile carcinoide mediastinale (o masă tumorală în mediastinul superior) sunt mai frecvente la bărbați; tumorile carcinoide bronșice sunt mai frecvente la femei. Tumorile carcinoide apar ca o manifestare tardivă în cadrul MEN 1; unele studii au subliniat importanța screeningului prin CT de torace, efectuat de rutină pentru tumorile carcinoide mediastinale, din cauza ratei mari de transformare malignă și a comportamentului agresiv.

Manifestări neobișnuite ale MEN 1

Pot fi prezente, de asemenea, lipoamele viscerale sau subcutanate și leiomioamele cutanate, iar acestea suferă rar transformare malignă. Angiofibroamele tegumentare sau colagenoamele se regăsesc la cei mai mulți dintre pacienții cu MEN1 atunci când sunt atent căutate.

CONSIDERAȚII GENETICE

Mutațiile genei *MEN1* se găsesc la > 90% dintre familiile cu acest sindrom (Fig. 23-2). Testele genetice pot fi efectuate la persoanele cu risc de a dezvolta MEN 1 și sunt disponibile pe piață în Statele Unite și în Europa. Cea mai importantă semnificație a acestor teste la rudele cu o mutație identificată o reprezintă atribuirea sau excluderea statusului de purtător. La cei identificați ca fiind purtători ai mutației genetice trebuie realizate examene de screening de rutină pentru manifestările specifice ale MEN 1 așa cum s-a discutat mai sus. Cei cu rezultate negative la testele genetice pot fi excluși de la teste de screening viitoare, chiar dacă au o rudă cu o mutație dovedită a liniei germinale. Un procent important dintre cei cu tumori de paratiroidă, celule insulare și carcinoide prezintă, de asemenea, o mutație sau pierderea genei *MEN 1*. Nu există o corelație între o mutație specifică a genei și fenotipul clinic. Se presupune că aceste mutații sunt somatice și apar la nivelul unei singure celule, ceea ce duce la o transformare ulterioară.

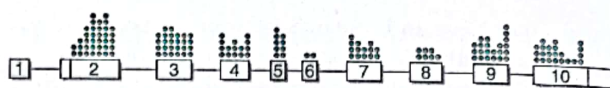


FIGURA 23-2
Desenul schematic al genei MEN 1 și distribuția mutațiilor. Ariile nuanțate reprezintă secvența codificării. Cercurile închise reprezintă distribuția relativă a mutațiilor în fiecare exon, cele mai multe dintre ele fiind inactive. Datele despre mutații provin din Baza de Date a Mutațiilor Genetice Umane, din care pot fi obținute mai multe detalii la adresa www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.htlm (*După M. Krawczak, D. N. Cooper: Trends Genet 13:1321, 1998.*)

TRATAMENT Neoplazia endocrină multiplă tip I

Aproape toți cei care moștenesc mutația genei *MEN1* dezvoltă cel puțin una dintre manifestările sindromului. Majoritatea dezvoltă hiperparatiroidism, 80% dezvoltă tumori de celule insulare pancreatice și mai mult de jumătate dezvoltă tumori hipofizare. Pentru cele mai multe dintre aceste tumori, terapia chirurgicală inițială nu este curativă și pacienții au de multe ori nevoie de mai multe intervenții chirurgicale asupra a două sau mai multe glande endocrine, de-a lungul vieții. Din acest motiv, este esențial să se stabilească niște scopuri clare pentru managementul acestor pacienți, în loc să se recomande intervenții chirurgicale de fiecare dată când o tumoră este descoperită. Exemple de management sunt discutate mai jos.

HIPERPARATIROIDISM Indivizii cu niveluri de calciu seric > 3,0 mmol/L (12 mg/dL), cu istoric de litiază renală sau disfuncție renală, simptome de afecțiuni musculare, nervoase sau afectare osoasă (incluzând osteopenia) și cei cu vârsta < 50 de ani ar trebui să fie supuși investigațiilor specifice glandei paratiroide. Nu s-a ajuns la un acord în ceea ce privește necesitatea explorărilor paratiroidiene la cei care nu îndeplinesc aceste criterii, observația fiind indicată la pacienții cu MEN 1 și hiperparatiroidism asimptomatic.

Există două variante atunci când este indicată chirurgia glandelor paratiroide la pacienții MEN 1. În primul rând, întreg țesutul paratiroidian este identificat și îndepărtat în timpul primei intervenții, apoi este implantat la nivelul antebrațului nondominant. Timectomia ar trebui de asemenea realizată, din cauza riscului de a dezvolta tardiv tumori carcinoide maligne. Dacă ulterior este nevoie de o reintervenție pentru hiperparatiroidism, țesutul paratiroidian transplantat poate fi rezecat de la nivelul antebrațului cu titrarea îndepărtării de țesut pentru a scădea hormonul paratiroidian intact (PTH) < 50 % din nivelul bazal.

O altă abordare este reprezentată de îndepărtarea a 3-3,5 din glandele paratiroide de la nivelul gâtului (lăsând 50 mg de țesut paratiroidian) și marcarea țesutului

restant astfel încât să poată fi identificat cu ușurință în timpul intervențiilor chirurgicale ulterioare. Dacă se alege această variantă, trebuie realizate măsurători intraoperatorii ale PTH-ului pentru a monitoriza îndepărtarea adecvată a țesutului paratiroidian cu scopul de reduce nivelul seric postoperator al PTH intact cu ≥ 50% din nivelul bazal.

Utilizarea examenului CT de înaltă rezoluție (1 mm) și captarea imaginilor în timpul celor trei faze ale fluxului de contrast au îmbunătățit semnificativ capacitatea de a localiza țesutul paratiroidian poziționat aberant. Cum această problemă apare cu o anumită frecvență în contextul afectării paratiroidelor în cadrul MEN 1, această tehnică ar trebui folosită înaintea reintervenției pentru o explorare nereușită și, de asemenea, poate fi utilă înainte de operația inițială.

TUMORI PANCREATICE DE CELULE INSULARE (Vezi cap. 22 pentru discuția despre tumorile pancreatice de celule insulare care nu sunt asociate cu MEN 1). Două trăsături ale tumorilor pancreatice de celule insulare complică managementul acestui sindrom. În primul rând, tumorile sunt multicentrice, sunt maligne într-o treime dintre cazuri și determină moartea a 10-20% dintre pacienți. În al doilea rând, realizarea unei pancreatectomii totale pentru a preveni formele maligne determină diabet zaharat, o boală cu multe complicații pe termen lung, care includ neuropatia, retinopatia și nefropatia. Aceste trăsături fac dificilă întocmirea unor protocoale clare, dar unele concepte generale par a fi valabile. (1) Tumorile de celule insulare care produc insulină, glucagon, VIP, GHRH sau CRH trebuie rezecate, deoarece terapia medicală împotriva efectelor hormonale ale acestor tumori este în general ineficientă. (2) Tumorile de celule insulare secretante de gastrină care determină ZES sunt frecvent multicentrice. Studii recente arată că un procent important dintre cazurile de ZES în cadrul MEN 1 sunt cauzate de tumorile carcinoide ale peretelui duodenal, iar rezecția acestor tumori îmbunătățește rata de vindecare. Tratamentul cu antagoniști de receptori H_2 (cimetidină sau ranitidină) sau cu inhibitori de pompă de protoni (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol etc.) reprezintă o alternativă, unii considerând-o de preferat înaintea chirurgiei, pentru a controla ulcerul la pacienții cu tumori multicentrice și metastaze hepatice. (3) În familiile în care există o incidență crescută a tumorilor de celule insulare maligne, cauzatoare de moarte, trebuie luată în considerare pancreatectomia totală la o vârstă mică, pentru a preveni metastazarea, deși trebuie reținut faptul că intervenția chirurgicală nu previne dezvoltarea tumorilor neuroendocrine în afara regiunii pancreato-duodenale.

Managementul carcinomului metastazat de celule insulare este nesatisfăcător. Anomaliile hormonale pot fi uneori controlate. De exemplu, ZES poate fi controlat prin tratamentul cu antagoniști ai receptorilor H2 sau cu inhibitori ai pompei de protoni; analogii de somatostatină, octreotidul și lanreotidul, sunt de folos în managementul carcinoidului, al glucagonomului și al sindromului de diaree apoasă. Adrenalectomia bilaterală poate fi necesară în cazul sindromului de ACTH ectopic dacă terapia medicamentoasă este ineficientă (Cap. 5). Carcinoamele celulelor insulare metastazează frecvent la nivel hepatic, dar pot crește lent. Embolizarea arterei hepatice, ablația prin radiofrecvență sau chimioterapia (5-fluorouracil, streptozocină, chlorozotocină, doxorubicină sau dacarbazină) pot reduce masa tumorală, controla simptomele cauzate de excesul hormonal și prelungi viața; însă, aceste tratament nu sunt curative. Există din ce în ce mai multe dovezi care arată că everolimus, un inhibitor al mTor (ținta mamiferă a rapamicinei) determină regresia dimensiunii tumorale; 2 din 13 carcinoame de celule insulare și 2 din 12 tumori carcinoide au avut o scădere în dimensiuni cu > 30%, iar > 60% au rămas stabili.

TUMORI HIPOFIZARE Tratamentul prolactinoamelor cu agoniști dopaminergici (bromocriptină, cabergolină sau quinagolidă) determină, de obicei, revenirea nivelului seric de prolactină la valori normale și previne creșterea ulterioară a tumorii (Cap. 2). Rezecția chirurgicală a prolactinomului este rar curativă, dar poate ameliora efectele de masă ale tumorii. Rezecția transsfenoidală este o metodă adecvată pentru neoplasmele care secretă ACTH, GH sau subunități α ale glicoproteinei hormonale pituitare. Octreotidul reduce masa tumorală la o treime dintre tumorile secretante de GH și, de asemenea, reduce nivelul de GH și factorul de creștere insulin-like la > 75% dintre pacienți. Pegvisomantul, un antagonist GH, scade rapid nivelul de factor de creștere insulin-like la pacienții cu acromegalie (Cap. 2). Radioterapia poate fi folosită în cazul tumorilor mari sau recurente.

Îmbunătățirea managementului MEN 1, în mod special prin identificarea precoce a tumorilor de celule insulare și hipofizare, a dus la ameliorarea prognosticului la acești pacienți. Ca urmare, alte manifestari neoplazice care apar mai târziu în cursul bolii, cum ar fi sindromul carcinoid, sunt observate cu o frecvență mai mare în prezent.

NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ TIP 2

Manifestări clinice

Carcinomul medular tiroidian (MTC) și feocromocitomul se regăsesc în două mari sindroame: MEN tip 2A și MEN tip 2B (Tabelul 23-1). MEN 2A este o combinație între MTC, hiperparatiroidism și feocromocitom. Există trei subtipuri ale MEN 2A: carcinomul medular tiroidian familial (FMTC), MEN 2A însoțit de amiloidoză cutanată lichenificată și MEN 2A cu boala Hirschprung. MEN 2B reprezintă o asociere între MTC, feocromocitom, neuroame mucoase, ganglioneuromatoză intestinală și trăsături marfanoide.

Neoplazia endocrină multiplă tip 2A

MTC este manifestarea cea mai frecventă. Această tumoră apare de obicei în copilărie, la început prin hiperplazia celulelor producătoare de calcitonină (celule C) din tiroidă. MTC este localizat în mod tipic la joncțiunea treimii superioare cu două treimi inferioare ale fiecărui lob tiroidian, fapt ce reflectă densitatea mare de celule C la acest nivel; tumorile > 1cm sunt frecvent asociate cu metastaze locale sau la distanță.

Feocromocitomul apare la aproximativ 50% dintre pacienții cu MEN 2A și determină palpitații, nervozitate, dureri de cap și uneori transpirații (Cap. 6). Aproape jumătate dintre tumori sunt bilaterale și > 50% dintre pacienții care au suferit adrenalectomie unilaterală dezvoltă feocromocitom de partea contralaterală într-o decadă. O a doua trăsătură a acestor tumori ar fi o secreție crescută disproporționată de epinefrină față de norepinefrină. Această caracteristică face diferența între feocromocitomul din MEN 2 și cele sporadice și cele asociate cu sindromul von Hippel-Lindau (VHL), paragangliomul ereditar sau neurofibromatoză. Invazia capsulei este frecventă, dar metastazele sunt rareori întâlnite. În cele din urmă, feocromocitoamele se găsesc aproape întotdeauna la nivelul glandei suprarenale, diferențiind astfel feocromocitomul în MEN 2 de tumorile extraadrenale mai frecvente în cadrul sindromului paragangliomului ereditar.

Hiperparatiroidismul apare la 15-20% dintre pacienți, cu un vârf de incidență în decada a treia sau a patra. Manifestările din hiperparatiroidism nu diferă de cele din alte forme de hiperparatiroidism primar (Cap. 27). Diagnosticul se pune pe hipercalcemie, hipofosfatemie, hipercalciurie și niveluri serice anormal de crescute de PTH intact. Cea mai frecventă constatare histopatologică este hiperplazia paratiroidiană multiglandulară, deși pe parcursul unei evoluții îndelungate a bolii, hiperplaziei i se pot suprapune modificări de tip adenomatos.

Cel mai frecvent subtip de MEN 2A este MTC-ul familial, un sindrom autozomal dominant în care singura manifestare este reprezentată de MTC (Tabelul 23-1). Diagnosticul clinic al FMTC se pune pe baza identificării MTC-ului la mai multe generații, în absența feocromocitomului. Având în vedere că penetranța feocromocitomului este de 50% în MEN 2A, există posibilitatea ca MEN 2A să fie mascat sub forma FMTC-ului în familiie mici. Este foarte important să fie luată în considerare această posibilitate înainte de a diagnostica o rudă ca având FMTC; în caz contrar, se poate ajunge la deces sau morbiditate importantă din cauza feocromocitomului la o rudă afectată. Dificultatea diferențierii MEN 2A de FMTC este discutată mai departe în cadrul „Considerațiilor genetice".

Neoplazia endocrină multiplă tip 2B

Asocierea dintre MTC, feocromocitom, neuroame mucoase și status marfanoid reprezintă MEN 2B. MTC în cadrul MEN 2B se dezvoltă mai devreme și este mai agresiv decât în cadrul MEN 2A. Au fost descrise metastaze înaintea vârstei de un an, iar moartea poate surveni în a doua sau a treia decadă de viață. Oricum, prognosticul nu este întotdeauna negativ chiar și la pacienții cu metastaze, fapt evidențiat în mai multe familii, de-a lungul mai multor generații cu acest sindrom.

Feocromocitomul apare la mai mult de jumătate dintre pacienții MEN 2B și nu diferă de cel din MEN 2A. Hipercalcemia este rară în MEN 2B și nu există cazuri bine documentate de hiperparatiroidism.

Neuroamele mucoase și statusul marfanoid sunt caracteristicile cele mai specifice și pot fi recunoscute încă din copilărie. Neuroamele sunt prezente pe vârful limbii, sub pleoape și de-a lungul tractului gastrointestinal, fiind neuroame adevărate, diferite de neurofibroame. Cel mai frecvent mod de prezentare în copilărie este legat de simptomatologia gastrointestinală ce ar include colică intermitentă, pseudoobstrucție și diaree.

CONSIDERAȚII GENETICE

La majoritatea pacienților cu MEN 2 a fost identificată mutația protooncogenei *RET* (**Fig. 23-3**). *RET* codează receptorul tirozin kinazei care, în combinație cu un co-receptor, GFRα, este activat de obicei de factorul neurotrofic derivat din celulele gliale (GDNF) sau de alți membri ai familiei factorilor de transformare a creșterii β-like, cum ar fi artemină, persefină și neurturină. Există dovezi care arată că, în celulele C, persefina activează în mod normal complexul receptorului *RET*/GFRα-4 și este parțial responsabil de migrarea celulelor C în glanda tiroidă, pe când în dezvoltarea sistemului nervos al tractului gastrointestinal, GDNF activează complexul *RET*/GFRα-1. Mutațiile *RET* induc activitatea constitutivă a receptorului, explicând astfel transmiterea autozomal dominantă a bolii.

Mutațiile apărute natural se localizează în două regiuni ale receptorului tirozin kinazei *RET*. Prima este domeniul extracelular bogat în cisteină; mutațiile punctiforme în secvența de codare a unei cisteine din șase (codonii 609, 611, 618, 620, 630 și 634) determină înlocuirea unui aminoacid, ceea ce duce la dimerizarea receptorului și activarea acestuia în lipsa ligandului său. Mutațiile codonului 634 apar la 80% dintre rudele pacienților cu MEN 2A și cel mai frecvent se asociază cu trăsăturile MEN 2A clasic (Fig. 23-2 și 23-3); substituția argininei în acest codon reprezintă jumătate dintre toate mutațiile MEN 2A. Toate familiile înregistrate cu MEN 2A și amiloidoză cutanată licheniformă au o mutație a codonului 634. Mutațiile codonilor 609, 611, 618 sau 620 apar la 10-15% dintre rudele celor cu MEN 2A și sunt mai frecvent asociate cu FMTC (Fig. 23-3). Mutațiile codonilor 609, 618 și 620 au fost de asemenea identificate într-o variantă a MEN 2A care include boala Hirschsprung (Fig.23-3). A doua regiune a receptorului tirozin kinazei *RET* care suferă mutații în cadrul MEN 2 este la nivelul bursei de recunoaștere a substratului codonului 918 (Fig. 23-3). Această mutație activatoare este prezentă la 95% dintre pacienții cu MEN 2B și reprezintă 5% dintre toate mutațiile protooncogenei RET în MEN 2.

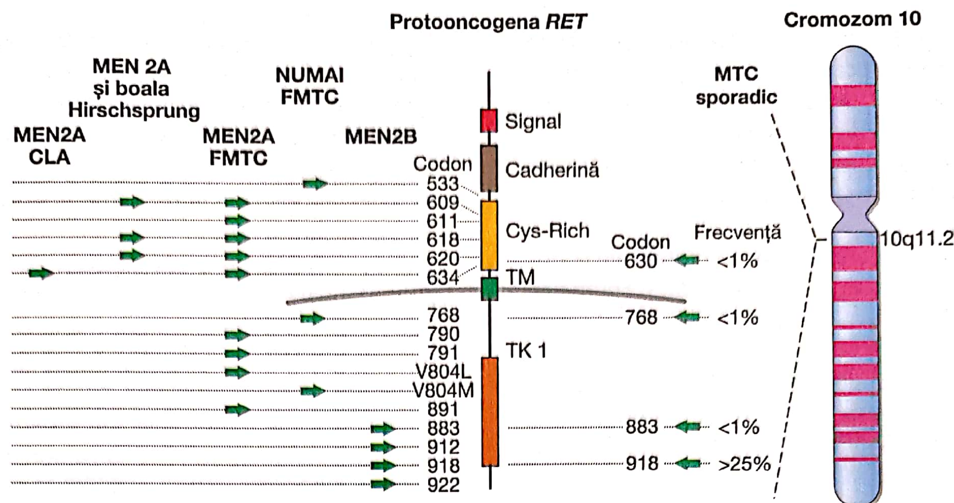


FIGURA 23-3

Diagramă schematică a protooncogenei *RET* care evidențiază mutațiile din MEN tip 2 și carcinomul medular tiroidian sporadic (MTC). Protooncogena RET este localizată pe brațul proximal al cromozomului 10q (10q11.2). Au fost identificate mutații activatoare a două domenii funcționale din receptorul tirozin kinazei RET. Prima afectează o regiune bogată în cisteină (Cys-Rich) din partea extracelulară a receptorului. Fiecare mutație a liniei germinale schimbă o cisteină în codonii 609, 611, 618, 620 sau 634 cu un alt aminoacid. A doua regiune este domeniul intracelular al tirozin kinazei (TK). Mutațiile codonului 634 reprezintă aproximativ 80% dintre toate mutațiile liniei germinale. Mutațiile codonilor 630, 768, 883 și 918 au fost identificate ca mutații somatice (nu ale liniei germinale), care apar într-o singură celulă parafoliculară sau celulă C din glanda tiroidă în MTC-urile sporadice. Cadherina, o regiune cadherin-like din domeniul extracelular; CLA, amiloidoză cutanată licheniformă; FMTC, carcinom medular tiroidian familial; MEN 2, neoplazie endocrină multiplă tip 2; Signal, peptidul semnal; TK, domeniul tirozin kinazei; TM, domeniul transmembranar.

Mutațiile codonilor 883 și 922 au fost de asemenea identificate la câțiva pacienți cu MEN 2B.

Mutații neobișnuite (< 5% din total) sunt cele ale codonilor 533 (exonul 8), 666, 768, 777, 790, 791, 804, 891 și 912. Mutațiile asociate doar cu FMTC sunt cele ale codonilor 533, 768 și 912. Odată cu acumularea experienței, mutațiile care erau cândva asociate doar cu FMTC (666, 791,V804L,V804M și 891) au fost descrise în MEN 2A, câteva în asociere cu feocromocitomul. În momentul de față este rezonabil să concluzionăm că doar rudele cu mutații ale codonilor 533, 768 și 912 sunt consecvent asociate cu FMTC; la rudele cu toate celelalte mutații ale RET, feocromocitomul este o posibilitate. Descoperirea că mutațiile liniei germinale apar la cel puțin 6% dintre pacienții cu MTC sporadic a dus la recomandarea fermă ca toți pacienții cu MTC să aibă un screening al acestor mutații. Efortul de a verifica pacienții cu MEN sporadic, combinat cu faptul că noi rude cu MEN 2A clasic sunt recunoscute tot mai puțin a dus la o schimbare a frecvenței mutațiilor. Aceste descoperiri reflectă rezultatele obținute în alte neoplasme în care mutațiile liniei germinale ale genelor cauzatoare de cancer contribuie la un procent mai mare al cancerelor aparent sporadice considerate anterior. Descoperirea unor noi mutații *RET* sugerează faptul că în viitor se vor identifica și altele.

Mutațiile somatice (descoperite doar în tumoră și nu transmise în linia germinală) ale protooncogenei *RET* au fost identificate în MTC sporadic; 25-60% dintre tumorile sporadice au mutații ale codonului 918 și mutații somatice ale codonilor 630, 768 și 804 (Fig. 23-3).

TRATAMENT **Neoplazia endocrină multiplă tip 2**

SCREENINGUL PENTRU NEOPLAZIA ENDOCRINĂ MULTIPLĂ TIP 2 Decesul prin MTC poate fi prevenit prin tiroidectomie precoce. Identificarea mutațiilor protooncogenei *RET* și aplicarea tehnicilor de diagnostic molecular bazate pe ADN pentru a identifica aceste mutații a simplificat procesul de screening. În timpul primei evaluări a unei rude, ar trebui efectuată o analiză a protooncogenei *RET* la un individ cu MEN 2A diagnosticat. Stabilirea mutațiilor specifice ale liniei germinale ușurează analizele viitoare ale altor membri ai familiei. Fiecare membru al familiei aflat la risc ar trebui testat de două ori pentru prezența mutației specifice; a doua analiză ar trebui efectuată pe o nouă probă de ADN și, ideal, într-un alt laborator, pentru a exclude erorile de tehnică sau amestecarea probelor (vezi *www.genetests.org* pentru o listă la zi a site-urilor cu laboratoare ce efectuează aceste teste). Au fost descrise atât rezultate fals-pozitive, cât și fals-negative. Cel mai îngrijorător este un rezultat fals-negativ, deoarece testarea

calcitoninei la momentul de față se face rar ca analiză de rezervă pentru diagnostic; dacă există o greșeală în realizarea testului genetic, un copil se poate prezenta în a doua sau a treia decadă de viață cu MTC metastazat. Indivizii care au o rudă cu o mutație cunoscută, dar care au două teste normale, pot fi excluși din viitoarele analize de screening.

Există un consens asupra copiilor cu mutații ale codonilor 883, 918 și 922, cei asociați cu MEN 2B, și anume că ar trebui să li se facă o tiroidectomie totală și o disecție de ganglion limfatic central (nivelul VI) în primele luni de viață sau imediat după identificarea sindromului. Dacă se descoperă metastaze locale, se indică o disecție mai extinsă a ganglionilor limfatici (nivelul II până la V). La copiii cu mutații ale codonilor 611, 618, 620, 630, 634 și 891, tiroidectomia trebuie realizată înaintea vârstei de 6 ani, datorită studiilor care au demonstrat dezvoltarea metastazelor locale la copiii de această vârstă. În cele din urmă, există rude cu mutații ale codonilor 609, 768, 790, 791, 804 și 912 în care fenotipul MTC pare să fie mai puțin agresiv. Un clinician preocupat de copiii cu una dintre aceste mutații se află în fața unei dileme. La multe rude, nu a fost niciun deces prin MTC, cauzat de una dintre aceste mutații. Iar la alte rude, există cazuri de metastaze apărute devreme în timpul vieții. De exemplu, metastaze înaintea vârstei de 6 ani au fost descrise în cazul mutațiilor codonului 609 și 804, iar înaintea vârstei de 14 ani la un pacient cu mutația codonului 912. La rudele cu aceste mutații, au fost propuse două variante de abordare: (1) realizarea tiroidectomiei totale cu sau fără disecția nodulului central la o vârstă arbitrară (probabil la vârsta de 6-10 ani) sau (2) continuarea testării calcitoninei provocate anual sau bianual, cu realizarea tiroidectomiei totale cu sau fără disecția nodulului central atunci când testele devin anormale. Testul la pentagastrină implică măsurarea calcitoninei serice bazale și după 2, 5, 10 și 15 minute după o injecție în bolus a 5 μg pentagastrină per kilogram greutate corporală. Pacienții trebuie avertizați înaintea injecției cu pentagastrină în legătură cu efectele adverse: durere epigastrică, greață, senzație de căldură și parestezii ale extremităților, și asigurați că aceste simptome vor dura aproximativ 2 minute. Dacă pentagastrina nu este disponibilă, o perfuzie scurtă cu calciu reprezintă o alternativă care se realizează prin obținerea unui nivel seric de bază de calcitonină și apoi infuzând 150 mg de sare de calciu i.v. timp de 10 minute, cu măsurarea calcitoninei serice la 5, 10, 15 și 30 de minute de la inițierea perfuziei.

Analiza protooncogenei *RET* trebuie efectuată la pacienții cu suspiciune de MEN 2B pentru a identifica mutațiile codonilor 883, 918 și 922, mai ales în cazul nou-născuților la care diagnosticul este suspectat, dar fenotipul clinic nu este pe deplin dezvoltat. Alți membri ai familiei, aflați la risc de a dezvolta MEN 2B, trebuie de asemenea testați pentru că neuroamele mucoase pot fi subtile.

Majoritatea mutațiilor MEN 2B sunt mutații *de novo* derivate din alelele paterne. În cazurile rare de familii cu transmitere de-a lungul liniei germinale a MTC, dar fără identificarea mutației protooncogenei *RET* (ar trebui efectuată secvențierea întregii gene *RET*), trebuie efectuată anual testarea la pentagastrină sau calciu pentru membrii aflați la risc.

Screeningul anual pentru feocromocitom la pacienții cu mutații ale liniei germinale *RET* trebuie efectuat prin măsurarea nivelului bazal plasmatic al catecolaminelor și metanefrinelor, sau în urina pe 24 ore. Scopul este de a identifica feocromocitomul înainte ca acesta să determine simptome importante sau moarte subită, cel mai frecvent eveniment asociat cu tumorile mari. Deși sunt rude cu FMTC și mutații specifice ale *RET* la care nu s-a identificat feocromocitomul (Fig. 23-3), experiența clinică nu este suficientă pentru a exclude screeningul feocromocitomului la acești indivizi. Examenele imadistice precum CT sau RMN sunt rezervate celor cu teste de screening anormale sau simptomatologie sugestivă pentru feocromocitom. (Cap. 6). Femeile trebuie testate în timpul sarcinii, deoarece un feocromocitom neidentificat poate cauza moartea mamei în timpul nașterii.

Măsurarea calciului seric și a nivelurilor de hormon paratiroidian la fiecare 2-3 ani reprezintă un screening adecvat pentru hiperparatiroidism, excepție făcând familiile în care hiperparatiroidismul este o componentă constantă, la care determinările trebuie făcute anual.

CARCINOMUL MEDULAR TIROIDIAN MTC ereditar este o afecțiune multicentrică. Copiilor purtători ai genei cu mutație ar trebui să li se facă tiroidectomie totală cu disecție de ganglion limfatic central. Tiroidectomia incompletă lasă posibilitatea transformării ulterioare a celulelor C reziduale. Scopul terapiei precoce este vindecarea, iar o terapie care nu îndeplinește acest scop este una fără perspectivă în viitor. Studiile de urmărire pe termen lung arată un rezultat excelent, 90% dintre copiii tratați chirurgical fiind vindecați de boală la 15-20 de ani. Pe de altă parte, 15-25% dintre pacienții la care diagnosticul este pus pe baza palpării unui nodul tiroidian decedează în 15-20 de ani.

La adulții cu MTC > 1 cm, metastazele regionale la nivelul ganglionilor limfatici sunt frecvente (< 75%). Tiroidectomia totală, cu disecția ganglionului limfatic central și disecția selectivă a altor lanțuri limfatice, reprezintă cea mai bună cale spre vindecare. La pacienții cu metastaze locale extinse la nivelul gâtului, radioterapia externă poate preveni recurențele sau micșora dimensiunile tumorii, dar nu este curativă. Chimioterapia prin combinația de adriamicină, vincristină, ciclofosfamidă și dacarbazină poate fi folosită în scop paliativ. Studiile clinice cu compuși mici (inhibitori de tirozin kinază) care interacționează cu bursa de legare a ATP-ului a RET,

receptorii factorului de creştere tip 2 şi epidermic şi previn fosforilarea dau speranţă în ceea ce priveşte tratamentul MTC-ului sporadic şi ereditar. În faza I a studiului clinic cu vandetanib s-a demonstrat că 45% dintre pacienţi au avut o reducere de 30% sau mai mare a dimensiunii tumorii şi o prelungire a speranţei de viaţă în care boala este staţionară cu cel puţin 11 luni. Rezultate similare au fost observate în faza a doua pentru XL184, sunitinib, tipifarnib şi sorafenib, tot în faza a doua de studii clinice aflându-se şi E7080 şi pazopanib. Este foarte probabil ca unul dintre aceşti compuşi să fie aprobat pentru tratamentul metastazelor MTC, în decursul câtorva ani.

FEOCROMOCITOMUL Scopul pe termen lung al managementului feocromocitomului este de a preveni moartea şi complicaţiile cardiovasculare. Îmbunătăţirea examenelor imagistice ale glandelor suprarenale fac examenul direct al glandei contralaterale, aparent normale, să aibă o importanţă mai mică în timpul intervenţiei chirurgicale, iar evoluţia rapidă a chirurgiei abdominale laparoscopice sau retroperitoneale au simplificat managementul precoce al feocromocitomului. Întrebarea majoră este dacă în timpul intervenţiei chirurgicale primare să se îndepărteze doar glanda afectată sau ambele glande. Problemele care trebuie luate în considerare sunt posibilitatea malignizării (< 15 cazuri raportate), posibilitatea mare de a dezvolta un feocromocitom pe glanda aparent normală în decursul unei perioade de 8-10 ani şi riscul insuficienţei suprarenaliene din cauza îndepărtării ambelor glande (au survenit cel puţin două decese la pacienţii MEN 2 legate de insuficienţa suprarenaliană). Majoritatea clinicienilor recomandă doar îndepărtarea glandei afectate. În cazul în care ambele glande suprarenale sunt îndepărtate, este obligatorie administrarea tratamentului substitutiv mineralocorticoid şi glucocorticoid. O altă abordare este reprezentată de îndepărtarea doar a feocromocitomului şi a medulosuprarenalei, cu păstrarea cortexului glandei. De obicei, această metodă este eficientă şi elimină necesitatea tratamentului substitutiv cu hormoni steroizi, deşi există recurenţe într-un procent mic.

HIPERPARATIROIDISMUL Hiperparatiroidismul a fost rezolvat prin una dintre cele două abordări. Procedura de bază este reprezentată de îndepărtarea a 3,5 din glande cu păstrarea jumătăţii restante la nivelul gâtului. În familiile în care manifestarea principală este reprezentată de hiperparatiroidism (aproape întotdeauna asociat cu mutaţia codonului 634 a *RET*) şi la care recurenţele sunt frecvente, se preferă paratiroidectomia totală, cu transplantarea ţesutului paratiroidian la nivelul antebraţului nondominant. Această metodă este discutată în contextul hiperparatiroidismului asociat cu MEN 1.

ALTE SINDROAME GENETICE TUMORALE ENDOCRINE

Există mai multe sindroame mixte în care avem asocieri diferite de neoplasme în comparaţie cu MEN 1 sau 2 (Tabelul 23-1).

Cauza sindromului VHL – asocierea dintre tumori ale sistemului nervos central, carcinom celular renal, feocromocitom şi tumori ale celulelor insulare – este mutaţia genei supresor tumorale a VHL. Mutaţiile inactivatoare ale liniei germinale a genei VHL determină formarea de tumori atunci când avem o pierdere adiţională sau o mutaţie somatică a alelelor VHL în creier, rinichi, insule pancreatice sau în celulele medulosuprarenalei. Mutaţiile nonsens au fost identificate la > 40% dintre familiile cu VHL şi feocromocitom, sugerând faptul că familiile cu acest tip de mutaţie trebuie investigate constant pentru feocromocitom. În diferenţierea VHL de MEN 1 (caracteristicile care se suprapun includ tumorile celulelor insulare şi rar feocromocitomul) sau de MEN 2 (se suprapune feocromocitomul) ar putea fi de ajutor faptul că hiperparatiroidismul apare rar în cadrul VHL.

Defectul molecular în neurofibromatoza tip 1 inactivează neurofibromina, o proteină asociată membranei celulare care în mod normal activează GTP-aza. Inactivarea acestei proteine afectează GTP-aza şi determină activarea continuă a Ras p21 şi a căii tirozin kinazei situat în aval. Tumorile endocrine apar în sindroame genetice neoplazice mai puţin frecvente. Acestea includ boala Cowden, complexul Carney, tumorile familiale secretante de prolactină şi hormon de creştere şi sindromul carcinoid familial. Complexul Carney include mixoame cardiace, cutanate şi de sân schwannoame nervoase periferice, pigmentaţie cutanată punctiformă şi tumori pituitare, testiculare, adrenale secretante de GH. Testele de linkage au identificat doi loci: cromozomul 2p la jumătate dintre familii şi 17q la ceilalţi. S-a dovedit că gena 17q a fost identificată ca fiind subunitatea reglatoare (tipul IA) a protein kinazei A (*PRKA1A*). Neoplasmele familiale secretante de prolactină sau hormon de creştere fără alte manifestări ale MEN 1 sunt determinate de o mutaţie inactivatoare a liniei germinale a proteinei care interacţionează cu receptorul aril hidrocarbon (AIP). Este transmisă autozomal dominant. Alte tipuri de tumori endocrine nu au fost asociate până în prezent cu mutaţiile AIP.

SINDROAME IMUNOLOGICE CARE AFECTEAZĂ MULTIPLE ORGANE ENDOCRINE

Când există o disfuncţie de cauză imunologică a două sau mai multe glande endocrine şi alte afecţiuni imune neendocrine, trebuie luat în considerare *sindromul poliglandular autoimun (PGA)*. Se cunosc două tipuri principale de sindrom PGA: sindromul tip I debutează în copilărie şi este caracterizat prin candidoză muco-cutanată, hipoparatiroidism şi

insuficiență suprarenaliană; tipul II sau sindromul Schmidt este mai probabil să debuteze la vârsta adultă și cel mai frecvent cuprinde insuficiență suprarenaliană, tiroidită și diabet zaharat tip 1. Unii autori, însă nu toți, au încercat să subîmpartă PGA II pe baza asocierii acestuia cu unele afecțiuni autoimune(adică tipul II și tipul III). Tipul III este un sindrom heterogen și cuprinde tiroidită autoimună asociată cu multe alte afecțiuni endocrine autoimune (Tabelul 23-2). Oricum, această subclasificare aduce puține informații în ceea ce privește înțelegerea fiziopatologiei sau a prevenției viitoarelor complicații endocrine la pacienți luați individual sau la familiile afectate.

SINDROMUL AUTOIMUN POLIGLANDULAR TIP I

PGA tip I este de obicei recunoscut în prima decadă de viață și necesită două din trei componente pentru diagnostic: candidoză muco-cutanată, hipoparatiroidism și insuficiență suprarenaliană. Candidoza muco-cutanată și hipoparatiroidismul au o frecvență similară (100% și 79-96%). Insuficiența suprarenaliană se observă la 60-72% dintre pacienți. Hormonii mineralocorticoizi și cei glucocorticoizi pot fi pierduți simultan sau pe rând. PGA tip I mai este numit și *poliendocrinopatie autoimună-candidoză-distrofie ectodermală* (APECED). Alte afecțiuni endocrine includ insuficiența gonadală (60% femei, 14% bărbați), hipotiroidism (5%) și distrugerea celulelor β din insulele pancreatice, cu dezvoltarea diabetului zaharat insulino-dependent (tip 1) (14% risc de-a lungul vieții). Alte trăsături sunt hipoplazia smalțului dentar, distrofia unghiilor, scleroza membranei timpanului, vitiligo, keratopatie și disfuncția celulelor parietale gastrice manifestată prin anemie pernicioasă (13%). Unii pacienți dezvoltă hepatită autoimună (12%), malabsorbție (atribuită variabil limfangiectaziei intestinale, suprapopulației bacteriene sau hipoparatiroidismului), asplenism, acalazie și litiază biliară (Tabelul 23-2). La debut poate fi afectat un singur organ, dar cu timpul numărul organelor afectate crește, astfel încât pacienții au două până la cinci componente ale sindromului.

Majoritatea pacienților se prezintă inițial cu candidoză orală în copilărie, care răspunde greu la tratament (Cap. 27) și recidivează frecvent. Hipoparatiroidismul cronic apare de obicei înaintea insuficienței suprarenaliene. Mai mult de 60% dintre femeile aflate în perioada postpubertară dezvoltă hipogonadism prematur. Manifestările endocrine care includ insuficiența suprarenaliană și hipoparatiroidismul pot să nu se dezvolte până în decada a patra, ceea ce impune urmărirea continuă.

Sindromul PGA tip I nu este asociat cu un tip particular de HLA și este de obicei moștenit autozomal recesiv. Poate apărea sporadic. Gena responsabilă, fie *APECED* sau *AIRE*, codează un factor de transcripție exprimat în timus și ganglionii limfatici; au fost raportate numeroase mutații. Mecanismul prin care aceste mutații duc la diversele manifestări ale PGA tip I este necunoscut.

TABELUL 23-2

CARACTERISTICI ALE SINDROAMELOR AUTOIMUNE POLIGLANDULARE (PGA)

PGA I	PGA II
Epidemiologie	
Autozomal recesiv	Ereditate poligenică
Mutații ale genei *APECED*	Asociat cu HLA-DR3 și HLA-DR4
Debut în copilărie	Debut la vârsta adultă
Distribuție egală femei-bărbați	Predominanță feminină
Afecțiuni asociate	
Candidoză muco-cutanată	Insuficiență suprarenaliană
Hipoparatiroidism	Hipotiroidism
Insuficiență suprarenaliană	Boala Graves
Hipogonadism	Diabet zaharat tip I
Alopecie	Hipogonadism
Hipotiroidism	Hipofizită
Hipoplazia smalțului dentar	Miastenia gravis
Malabsorbție	Vitiligo
Hepatită cronică activă	Alopecie
Vitiligo	Anemie pernicioasă
Anemie pernicioasă	Boală celiacă

Abrevieri: APECED, poliendocrinopatie autoimună-candidoză-distrofie ectodermală.

SINDROMUL POLIGLANDULAR AUTOIMUN TIP II

PGA tip II este caracterizat prin prezența a două sau mai multe endocrinopatii listate în Tabelul 23-2. Cel mai frecvent, aceste endocrinopatii includ insuficiență suprarenaliană primară, boala Graves sau hipotiroidism de cauză autoimună, diabet zaharat tip I și hipogonadism primar. Deoarece insuficiența suprarenaliană este relativ rară, este utilizată frecvent pentru a defini sindromul. La pacienții cu insuficiență suprarenaliană, diabetul zaharat tip I coexistă în 52% dintre cazuri, iar tiroidita autoimună în 69% dintre cazuri. Chiar și așa, mulți pacienți cu anticorpi antimicrosomali și antitireoglobulină nu dezvoltă niciodată anomalii ale funcției tiroidei. Doar titrurile crescute de anticorpi sunt un factor de prognostic nefavorabil în dezvoltarea bolii. Alte manifestări asociate includ hipofizita, boala celiacă (2-3%), gastrita atrofică și anemia pernicioasă (13%). Vitiligo, cauzat de anticorpi împotriva melanocitelor, și alopecia sunt mai rare decât în cadrul sindromului de tip I. Candidoza muco-cutanată nu este întâlnită în acest sindrom. Câțiva pacienți au un debut tardiv, de obicei prin hipoparatiroidism determinat de anticorpi care intră în competiție cu PTH pentru legarea de receptorul PTH-ului. Până la 25% dintre pacienții cu miastenie gravis și un procent chiar mai mare dintre cei care prezintă miastenie și timom au PGA tip II.

Sindromul tip II are caracter familial, de obicei transmis autozomal dominant cu penetranță incompletă. Ca în multe

endocrinopatii autoimune individuale, alelele HLA-DR3 și -DR4 cresc susceptibilitatea la boală; câteva gene diferite probabil contribuie la expresia acestui sindrom.

Mai mulți anticorpi se regăsesc în PGA tip II, incluzând anticorpi împotriva (1) antigenelor tiroidiene, cum ar fi peroxidaza tiroidiană, tireoglobulina și receptorul hormonului ce stimulează tiroida (TSH); (2) enzimei de clivaj a lanțului lateral adrenalian, steroid 21-hidroxilazei sau receptorul pentru ACTH; și (3) decarboxilazei acidului glutamic din insulele pancreatice sau receptorului insulinei, printre altele. Rolul citokinelor, cum este interferonul, și al imunității mediate celular este neclar.

DIAGNOSTIC

Manifestările clinice ale insuficienței suprarenaliene se dezvoltă adesea lent, sunt dificil de identificat și sunt fatale, dacă nu sunt diagnosticate și tratate corespunzător. Astfel, un screening prospectiv trebuie realizat de rutină la toți pacienții și membrii familiilor aflați la risc de a dezvolta PGA tip I și II. Cel mai eficient test pentru screeningul insuficienței suprarenaliene este testul de stimulare la cosintropină (Cap. 5). Un nivel al glucozei sangvine poate fi obținut după repaus alimentar, pentru a identifica hiperglicemia. Testele adiționale de screening includ: măsurarea TSH, a hormonului luteinizant, a hormonului foliculo-stimulant, iar la bărbați determinarea nivelurilor de testosteron. La familiile cu suspiciune de sindrom PGA tip I trebuie determinate nivelurile de calciu și fosfor. Aceste investigații de screening trebuie realizate la fiecare 1-2 ani, până la vârsta de 50 de ani în familiile cu sindrom PGA tip II și până la vârsta de 40 de ani la pacienții cu sindrom tip I. Determinările autoanticorpilor împotriva organelor endocrine cu risc de a fi afectate ca test de screening au o semnificație prognostică incertă. Diagnosticul diferențial al sindromului PGA ar trebui să includă sindromul DiGeorge (hipoparatiroidism cauzat de agenezia glandulară și candidoză muco-cutanată), sindromul Kearns-Sayre (hipoparatiroidism, hipogonadism primar, diabet zaharat tip I și panhipopituitarism), sindromul Wolfram (diabet insipid congenital și diabet zaharat), sindromul IPEX (dereglare imună, poliendocrinopatie și enteropatie, X-linkat) și rubeola congenitală (diabet zaharat tip I și hipotiroidism).

TRATAMENT Sindromul poliglandular autoimun

Cu excepția bolii Graves, managementul fiecărei componente endocrine a bolii implică substituție hormonală și este discutat în detaliu în capitolele despre afecțiunile glandei suprarenale, aletiroidei, gonadelor și ale paratiroidelor (Cap. 4, 5, 8, 10 și 27). Trebuie subliniate unele aspecte ale tratamentului. Hipotiroidismul primar poate masca insuficiența suprarenaliană prin prelungirea timpului de înjumătățire a cortizolului; în consecință, administrarea de hormoni tiroidieni la un pacient nesuspectat de insuficiență suprarenaliană poate precipita criza adrenală. Astfel, toți pacienții cu hipotiroidism în contextul sindromului PGA trebuie investigați pentru patologie suprarenaliană, iar dacă aceasta este prezentă, tratați cu glucocorticoizi înainte sau concomitent cu terapia hormonală tiroidiană. Hipoglicemia sau nevoia scăzută de insulină la un pacient cu diabet zaharat tip I poate fi un simptom precoce de insuficiență suprarenaliană. Deci, acești pacienți trebuie investigați pentru afecțiunile suprarenalei. Tratamentul candidozei muco-cutanate cu ketoconazol poate induce insuficiență de glandă suprarenală. Acest medicament poate, de asemenea, să crească enzimele hepatice, făcând astfel diagnosticul hepatitei autoimune mai dificil de realizat. Hipocalcemia în PGA tip II este mai frecventă din cauza malabsorbției asociate bolii celiace decât hipoparatiroidismul.

ALTE SINDROAME AUTOIMUNE ENDOCRINE

Rezistența la insulină, determinată de anticorpi

Sindroamele de rezistență la insulină sunt rare și apar la pacienții care dezvoltă anticorpi care blochează interacțiunea insulinei cu receptorul său. Invers, alte clase de anticorpi antireceptor de insulină pot activa receptorul și determină hipoglicemie; această afecțiune trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial al hipoglicemiei după un repaus alimentar (Cap. 20).

Pacienții cu anticorpi împotriva receptorului insulinei și acanthosis nigricans sunt frecvent femei de vârstă medie care dobândesc rezistență la insulină în asociere cu alte afecțiuni autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic și sindromul Sjögren. Pot fi întâlnite și vitiligo, alopecie, fenomen Raynaud și artrită. Alte afecțiuni autoimune endocrine cum sunt tireotoxicoza, hipotiroidismul și hipogonadismul apar rar. Acanthosis nigricans, o îngroșare a tegumentului, catifelată, hiperpigmentată, este proeminentă pe fața dorsală a gâtului și în alte zone unde faldurile tegumentare intră în contact, precum axilă, plici, și frecvent anunță diagnosticul în cazul acestor pacienți. De asemenea, acanthosis nigricans apare și la pacienții obezi sau cu sindromul ovarelor polichistice, la care rezistența la insulină pare a fi urmarea unui defect la nivel de postreceptor; cu toate acestea, acanthosis nigricans în sine nu este diagnostică pentru forma imună a rezistenței la insulină.

Unii pacienți cu acanthosis nigricans au o ușoară intoleranță la glucoză, cu o creștere compensatorie a secreției de insulină care este detectată doar atunci când măsurăm nivelul de insulină. Alții au diabet zaharat în formă severă care necesită doze mari de insulină (câteva mii de unități pe zi), pentru a scădea nivelul sangvin de glucoză. Tipul de anticorpi determină manifestările clinice; deși rezistența la insulină este mai frecventă, hipoglicemia post-repaus alimentar poate surveni prin mimetism al anticorpilor insulinici.

Diabetul zaharat insulino-rezistent asociat cu anticorpi antiinsulină apare la pacienții cu ataxie-telangiectazie, o

afecțiune autozomal recesivă, cauzată de mutații ale *ATM*, o genă implicată în răspunsul celular la radiațiile ionizante și stresul oxidativ. Această afecțiune este caracterizată prin ataxie, telangiectazie, afecțiuni imune și o incidență crescută a neoplaziilor.

Sindromul insulinic autoimun cu hipoglicemie

Această afecțiune apare în mod tipic la pacienții cu alte boli autoimune și este determinată de anticorpi policlonali care se leagă de insulina sintetizată endogen. Dacă insulina se disociază de anticorpi la câteva ore sau mai mult după un prânz, poate rezulta hipoglicemia. Majoritatea cazurilor cu acest sindrom au fost descrise în Japonia și se pare că este vorba de o componentă genetică. În discraziile celulelor plasmatice precum mielomul multiplu, celulele plasmatice pot produce anticorpi monoclonali împotriva insulinei și determină hipoglicemie prin același mecanism.

Anticorpii antitiroxină și hipotiroidismul

Anticorpii circulanți împotriva hormonilor tiroidieni la pacienții cu tiroidită autoimună și discrazie de celule plasmatice, precum macroglobulinemia Waldenström, pot lega hormonii tiroidieni, scăzându-le activitatea biologică și determinând hipotiroidism primar. La alți pacienți, anticorpii doar interacționează cu hormonii tiroidieni testați prin analize imunologice, cauzând o falsă creștere sau o scădere a nivelurilor acestora.

Sindromul Crow-Fukase

Caracteristicile acestui sindrom sunt evidențiate prin acronimul care subliniază cele mai importante trăsături ale sale: polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, proteine M și modificări tegumentare (POEMS). Cea mai importantă trăsătură este polineuropatia severă, progresivă, senzitivo-motorie, asociată cu discrazia celulelor plasmatice. Acumulările localizate de celule plasmatice (plasmocitoame) pot determina leziuni osoase sclerotice și pot produce proteine monoclonale IgG sau IgA. Manifestările endocrine la femei sau la bărbați includ hiperprolactinemie, diabet zaharat tip 2, hipotiroidism primar și insuficiență suprarenaliană. Alte afecțiuni sunt: insuficiență ovariană și amenoree la femei și insuficiență testiculară, impotență și ginecomastie la bărbați. Modificările tegumentare sunt reprezentate de hiperpigmentare, îngroșarea dermului, hirsutism și hiperhidroză. Hepatomegalia și limfadenopatia apar la două treimi dintre pacienți, iar splenomegalia la o treime. Alte manifestări includ creșterea presiunii lichidului cefalorahidian cu edem papilar, edeme periferice, ascită, revărsate pleurale, glomerulonefrită și febră. Supraviețuirea medie poate fi > 10 ani, mai scurtă la pacienții cu supraîncărcarea volumului extravascular sau degete hipocratice.

Natura sistemică a bolii poate duce la confuzie cu alte boli de țesut conjunctiv. Manifestările endocrine sugerează natura autoimună a bolii, dar nu au fost puși în evidență anticorpi circulanți împotriva celulelor endocrine. Nivelurile serice și tisulare crescute de interleukină 6, interleukină 1β, factor de creștere al endoteliului vascular, metaloproteinelor din matrice și ale factorului α de necroză tumorală sunt prezente, dar fiziopatologia sindromului POEMS nu este cunoscută. Terapia direcționată împotriva discraziei celulelor plasmatice cum ar fi radioterapia leziunilor osoase, chimioterapia, thaliodomida, plasmafereza, transplantul de măduvă osoasă sau de celule stem și tratamentul cu acid retinoic all-*trans* pot ameliora simptomele endocrine.

CAPITOLUL 24

SINDROAME PARANEOPLAZICE ENDOCRINE

J. Larry Jameson

Pe lângă invazia țesutului local și metastaze, celulele neoplazice produc o varietate de molecule care pot determina răspunsuri hormonale, hematologice, dermatologice și neurologice. *Sindromul paraneoplazic* este un termen folosit pentru afecțiunile care însoțesc tumori benigne sau maligne, dar efectele lor nu sunt direct legate de masa tumorală sau invazie. Tumorile de origine neuroendocrină, cum ar fi carcinomul pulmonar cu celule mici (SCLC) și carcinoidul, produc o gamă variată de hormoni peptidici, care sunt cauza frecventă a sindroamelor paraneoplazice. Însă, orice tip de tumoră are capacitatea de a produce hormoni, citokine sau de a induce răspunsuri imune. Studii minuțioase ale prevalenței sindroamelor paraneoplazice indică faptul că acestea sunt mai frecvente decât se apreciază în general. Semnele, simptomele și modificările metabolice asociate manifestărilor paraneoplazice pot fi omise în contextul neoplasmului și al tratamentului său. În consecință, manifestările atipice la un pacient cu cancer ar trebui să ridice suspiciunea unui sindrom paraneoplazic. Cele mai frecvente sindroame endocrine și hematologice asociate unei neoplazii subiacente vor fi discutate aici.

SINDROAME PARANEOPLAZICE ENDOCRINE

ETIOLOGIE

Hormonii pot fi secretați din surse eutopice sau ectopice. *Eutopic* se referă la producția hormonului din țesutul său de origine obișnuită, pe când *ectopic* se referă la secreția de hormoni dintr-o sursă de țesut atipică. De exemplu, hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este secretat eutopic de celulele corticotrope din hipofiza anterioară, dar poate fi secretat ectopic din SCLC. Mulți hormoni sunt produși în cantitate mică într-o varietate de țesuturi, pe lângă sursa endocrină clasică. Deci, secreția ectopică reprezintă mai degrabă o modificare cantitativă a hormonului decât o schimbare a locului de producție. Cu toate acestea, termenul *exprimare ectopică* este bine înrădăcinat și exprimă fiziologia anormală asociată cu producția hormonală din celulele neoplazice. Pe lângă nivelurile mari de hormoni, exprimarea ectopică este caracterizată în mod tipic de reglarea anormală a producției de hormoni (de exemplu, control prin feedback afectat) și a procesării peptidelor (rezultând precursori mari, neprocesați).

Au fost sugerate multe mecanisme moleculare diferite prin care se produce secreția ectopică de hormoni. Rareori, reorganizarea genetică poate explica expresia hormonală aberantă. De exemplu, translocația genei *hormonului paratiroidian (PTH)* poate determina niveluri crescute de PTH în țesuturi, altele decât cele din glanda paratiroidă, deoarece reorganizarea genetică aduce gena PTH sub controlul unor elemente reglatoare atipice. Un fenomen asemănător este bine documentat în cazul leucemiei și al limfomului, în care reorganizări genetice somatice alterează diferențierea celulară, funcția și rata de creștere. Deși reorganizările genetice pot determina anumite cazuri de producție hormonală ectopică, mecanismul este probabil rar, având în vedere că multe tumori sunt asociate cu producția excesivă a numeroase peptide. Majoritatea cazurilor de secreție hormonală ectopică au la bază probabil dediferențierea celulară. Multe dintre neoplasme sunt slab diferențiate și anumiți produși tumorali, cum ar fi gonadotropina corionică umană (hCG), proteina legată de hormonul paratiroidian (PTHrP) și α-fetoproteina, sunt caracteristici expresiei genelor într-un stadiu precoce de dezvoltare. Pe de altă parte, predispoziția anumitor cancere de a produce anumiți hormoni (de exemplu, carcinomul cu celule scuamoase produce PTHrP) sugerează că dediferențierea este parțială sau că anumite căi sunt inhibate. Aceste profile de exprimare reflectă probabil alterări în reprimarea transcripției, modificări ale metilării ADN sau alți factori care reglează dediferențierea celulară.

În SCLC, calea dediferențierii a fost relativ bine definită. Fenotipul neuroendocrin este dictat de factorul uman de transcripție *basic-helix-loop-helix (bHLH) homologue 1 achaete-scute* (hASH-1) care este exprimat în cantități anormal de mari în SCLC, asociat cu secreție ectopică de ACTH. Activitatea hASH-1 este inhibată de potențiatorul

sciziunii 1 (HES-1) și de către proteinele Notch, care de asemenea sunt capabile să oprească creșterea. Astfel, expresia anormală a acestor factori de transcripție ai dezvoltării pare să facă legătura între proliferarea celulară și dediferențiere.

Producția hormonală ectopică ar fi doar un epifenomen în cadrul neoplasmului dacă nu ar determina manifestări clinice. Secreția excesivă și nereglată de hormoni precum ACTH, PTHrP și vasopresină pot duce la morbidități importante și pot complica schema de tratament. Mai departe, endocrinopatiile paraneoplazice sunt uneori manifestarea de debut a unui cancer subiacent și pot determina căutarea tumorii de bază.

Au fost descrise numeroase sindroame paraneoplazice endocrine, legând producția excesivă a anumitor hormoni de tipuri tumorale specifice. Oricum, anumite sindroame recurente fac parte din această categorie (Tabelul 24-1). Cele mai frecvente sindroame paraneoplazice endocrine includ hipercalcemia cauzată de supraproducția de PTHrP sau de alți factori, hiponatremia din excesul de vasopresină și sindromul Cushing, determinat de secreția ectopică de ACTH.

HIPERCALCEMIA DETERMINATĂ DE PRODUCȚIA ECTOPICĂ DE PTHRP

(Vezi și Cap. 27)

ETIOLOGIE

Hipercalcemia umorală a tumorilor maligne (HHM) apare la 20% dintre pacienții cu cancer. HHM apare cel mai frecvent în neoplasmele pulmonare, de cap și gât, tegumentare, esofagiene, de sân, de tract genitourinar, în mieloame multiple și limfoame. Deși sunt mai multe cauze diferite ale HHM, cea mai frecventă este supraproducția de PTHrP. Pe lângă faptul că acționează ca un hormon circulant, PTHrP poate fi produs de metastazele osoase (de exemplu, sân, mielom multiplu), ceea ce determină osteoliză și hipercalcemie.

PTHrP este structural asemănător cu PTH și se leagă de receptorul PTH, explicând astfel trăsăturile biochimice asemănătoare dintre HMM și hiperparatiroidism. PTHrP joacă un rol important în dezvoltarea osoasă și reglează proliferarea celulară și diferențierea în alte țesuturi, incluzând tegumentul, măduva osoasă, sânul și foliculii piloși. Mecanismul de inducție al PTHrP în cancer este incomplet înțeles; totuși, țesuturile tumorale asociate în mod obișnuit cu HHM produc PTHrP în timpul dezvoltării sau reînnoirii celulare. Expresia PTHrP este stimulată de căi acirculare și factori de transcripție Gli, care sunt activi în multe neoplasme. Factorul de transformare al creșterii β (TGF-β), care este produs de multe tumori, stimulează de asemenea producția de PTHrP, parțial prin activarea căii Gli. Mutații ale anumitor oncogene, cum ar fi *Ras*, pot și ele să activeze expresia PTHrP. În cadrul limfomului cu celule T la adult, proteina Tax de transactivare, produsă de virusul limfomului uman cu celule T tip I (HTLV-I) stimulează accelerarea activității PTHrP. Metastazele osoase au o probabilitate mai mare de a produce PTHrP decât metastazele din alte țesuturi, sugerând faptul că factorii produși de os (de exemplu, TGF-β) amplifică producția de PTHrP sau că metastazele care produc PTHrP au un avantaj în ceea ce privește creșterea la nivel osos. Astfel, producția de PTH poate fi stimulată de mutații ale oncogenelor, de expresia alterată a factorilor de transcripție virali sau celulari și factori de creștere locali.

O altă cauză relativ frecventă de HHM este excesul de 1,25-dihidroxivitamina D. La fel ca afecțiunile granulomatoase asociate cu hipercalcemie, limfoamele pot secreta o enzimă care convertește 25-hidroxivitamina D în 1,25-dihidroxivitamină D, care este mult mai activă, ceea ce duce la o absorbție crescută de calciu la nivel gastrointestinal. Alte cauze de HHM includ producția de citokine osteolitice din tumori și mediatori ai inflamației.

MANIFESTĂRI CLINICE

Prezentarea tipică pentru HHM este reprezentată de un pacient cu o neoplazie cunoscută, la care se descoperă o hipercalcemie la analizele de rutină. Mult mai rar, hipercalcemia este modul de prezentare a unei viitoare tumori. În mod particular, atunci când nivelurile plasmatice sunt crescute excesiv [>3,5 mmol/L (> 14mg/dL)], pacienții pot prezenta fatigabilitate, stare de confuzie, deshidratare sau simptome ale nefrolitiazei.

DIAGNOSTIC

Particularitățile care înclină balanța în favoarea HHM, în comparație cu hiperparatiroidismul primar, includ neoplasm cunoscut, debut recent al hipercalcemiei și niveluri foarte crescute ale calciului seric. La fel ca în hiperparatiroidism, hipercalcemia cauzată de PTHrP este însoțită de hipercalciurie și hipofosfatemie. Pacienții cu HHM au mai frecvent alcaloză metabolică decât acidoză hipercloremică, așa cum este în hiperparatiroidism. Determinarea PTH este folositoare pentru a exclude hiperparatiroidismul primar; nivelul de PTH ar trebui să fie suprimat în HHM. Un nivel crescut de PTHrP confirmă diagnosticul și acesta este crescut la aproximativ 80% dintre pacienții hipercalcemici cu neoplazie. Nivelurile de 1,25-dihidroxivitamina D pot fi crescute la pacienții cu limfom.

TRATAMENT Hipercalcemia umorală din neoplazii

Managementul HHM debutează cu excluderea excesului de calciu din dietă, medicamentos sau din soluțiile i.v. Administrarea orală de fosfor (de exemplu, 250 mg Neura-Phos, de 3-4 ori pe zi) trebuie făcută până când fosforul seric este > 1 mmol/L (> 3 mg/dL). Rehidratarea cu

TABELUL 24-1

SINDROAME PARANEOPLAZICE DETERMINATE DE SECREȚIA ECTOPICĂ HORMONALĂ

SINDROMUL PARANEOPLAZIC	HORMONUL ECTOPIC	TIPURILE TUMORALE TIPICE[a]
Frecvent		
Hipercalcemia din neoplasme	Proteina legată de hormonul paratiroidian (PTHrP)	Celule scuamoase (cap și gât, plămân, tegument), sân, genitourinar, gastrointestinal
	1,25 dihidroxivitamina D	Limfoame
	Hormonul paratiroidian (rar)	Plămân, ovar
	Prostaglandina E_2 (PGE_2) (rar)	Rinichi, plămân
Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Vasopresina	Plămân (scuamos, celule mici), gastrointestinal, genitourinar, ovar
Sindrom Cushing	Hormonul adrenocorticotrop (ACTH)	Plămân (celule mici, carcinoid bronșic, adenocarcinom, scuamos), timus, insule pancreatice, carcinom medular tiroidian
	Hormonul de eliberare al corticotropinei (CRH)(rar)	Insule pancreatice, carcinoid, plămân, prostată
	Expresia ectopică a peptidului inhibitor gastric (GIP), hormonul luteinizant (LH)/gonadotropina corionică umană (hCG), alte proteine G cuplate cu receptori (rar)	Hiperplazie suprarenală macronodulară
Mai puțin frecvente		
Hipoglicemia celulelor non-insulare	Factor de creștere insulin-like (IGF-II)	Tumori mezenchimale, sarcoame, suprarenală, ficat, gastrointestinal, rinichi, prostată
	Insulină (rar)	Col uterin (carcinom cu celule mici)
Feminizare masculină	hCG[b]	Testicul (embrionar, seminom), germinom, coriocarcinom, plămân, ficat, insule pancreatice
Diaree sau hipermotilitate intestinală	Calcitonină[c]	Plămân, colon, sân, carcinom medular tiroidian
	Peptid intestinal vasoactiv (VIP)	Pancreas, feocromocitom, esofag
Rare		
Osteomalacie oncogenică	Fosfatonină [factorul de creștere al fibroblastului 23 (FGF23)]	Hemangiopericitom, osteoblastom, fibroame, sarcoame, tumori cu celule mari, prostată, plămân
Acromegalie	Hormonul de eliberare al hormonului de creștere (GHRH)	Insule pancreatice, carcinoide bronșice sau alte carcinoide
	Hormonul de creștere (GH)	Plămân, insule pancreatice
Hipertiroidism	Hormonul stimulant al tiroidei (TSH)	Mola hidatiformă, tumori embrionare, struma ovarii
Hipertensiune arterială	Renină	Tumori juxtaglomerulare, plămân, rinichi, pancreas, ovar

[a] Sunt trecute doar cele mai frecvente tipuri de tumori. Pentru majoritatea sindroamelor hormonale ectopice, o listă extinsă de tumori a fost raportată, fiecare producând unul sau mai mulți hormoni.
[b] hCG este secretat ectopic din tumorile trofoblastice. Anumite tumori produc cantități disproporționate de subunități α hCG sau β hCG. Niveluri mari de hCG determină rar hipertiroidism datorită legării slabe de receptorul TSH.
[c] Calcitonina este produsă ectopic de carcinomul medular tiroidian și este folosită ca marker tumoral.

soluţii saline este folosită pentru a dilua calciul seric şi pentru a stimula calciureza. Diureza forţată cu furosemid sau alte diuretice de ansă poate stimula excreţia calciului, dar beneficiul este mic, cu excepţia situaţiilor în care hipercalcemia este ameninţătoare de viaţă. Atunci când sunt folosite, diureticele de ansă trebuie administrate doar după rehidratare completă şi cu monitorizarea atentă a balanţei hidrice a organismului. Bifosfonaţii precum pamidronatul (60-90 mg i.v.), zoledronatul (4-8 mg i.v.) şi etidronatul (7,5 mg/kg pe zi p.o. pentru 3-7 zile consecutiv) pot reduce calciul seric în 1-2 zile şi pot inhiba eliberarea calciului din oase pentru câteva săptămâni. Infuziile cu bifosfonaţi pot fi repetate sau pot fi folosite preparate orale pentru un tratament cronic. Dializa trebuie luată în considerare atunci când hipercalcemia este severă, iar hidratarea salină şi tratamentul cu bifosfonaţi nu sunt disponibile sau efectele debutează lent. Agenţii folosiţi în trecut, precum calcitonina şi mitramicina, au efect redus în comparaţie cu bifosfonaţii. Calcitonina (2-8 U/kg s.c. la fiecare 6-12 ore) trebuie luată în considerare când este nevoie de corecţia rapidă a unei hipercalcemii severe. Hipercalcemia asociată limfoamelor, mielomului multiplu sau leucemiei poate răspunde la tratamentul cu glucocorticoizi (de exemplu, prednison 40-100 mg p.o. divizat în patru doze).

VASOPRESINĂ ECTOPICĂ: SIADH CU ORIGINE TUMORALĂ

ETIOLOGIE

Vasopresina este un hormon antiuretic produs în mod normal de partea posterioară a glandei hipofize. Secreţia ectopică de vasopresină de la nivel tumoral este o cauză frecventă a sindromului secreţiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH), manifestându-se la aproape jumătate dintre pacienţii cu SCLC. SIADH poate fi cauzat de numeroase condiţii non-tumorale, cum ar fi traumatismul sistemului nervos central (SNC), infecţii şi medicamente (Cap. 3). Răspunsul compensator la SIADH, cum ar fi reducerea setei, poate încetini dezvoltarea hiponatremiei. Astfel, prin producţia îndelungată a unor cantităţi excesive de vasopresină, centrul de control al setei prin osmolaritate şi secreţia hipotalamică de vasopresină se pot reseta. Mai mult, aportul de apă, oral sau intravenos, poate înrăutăţi rapid hiponatremia din cauza diurezei renale reduse.

Tumorile cu trăsături neuroendocrine, cum sunt SCLC şi carcinoidul, sunt cele mai frecvente surse de producţie ectopică de vasopresină, dar aceasta apare şi în alte forme de cancer pulmonar cu leziuni la nivelul SNC, cancer al capului şi al gâtului, şi în cancere genitourinare, gastrointestinale şi ovariene. Mecanismul de activare a genei vasopresinei în aceste tumori este necunoscut, dar implică frecvent expresia concomitentă a genei adiacente a oxitocinei, fapt ce sugerează dereprimarea acestui locus.

MANIFESTĂRI CLINICE

Majoritatea pacienţilor cu secreţie ectopică de vasopresină sunt asimptomatici, fiind identificaţi prin prezenţa hiponatremiei la analizele de rutină. Simptomele includ: slăbiciune, letargie, greaţă, confuzie, alterarea statusului mintal şi convulsii. Severitatea simptomelor reflectă debutul rapid şi gradul hiponatremiei. De obicei, hiponatremia se instalează încet, dar poate fi exacerbată de administrarea de fluide i.v. sau de introducerea unor noi medicamente.

DIAGNOSTIC

Caracteristicile diagnostice ale producţiei ectopice de vasopresină sunt aceleaşi cu cele ale altor cauze care determină SIADH (Cap. 3). Hiponatremia şi osmolaritatea serică redusă apar în cazul unei osmolalităţi urinare crescute sau aproape normale. Excreţia urinară de sodiu este normală sau crescută, cu excepţia situaţiei când avem depleţie volemică. Alte cauze de hiponatremie trebuie excluse, incluzând insuficienţa renală, suprarenaliană sau tiroidiană. Surse fiziologice care pot stimula secreţia de vasopresină (traumatisme SNC, afecţiuni pulmonare, greaţă), mecanisme adaptative circulatorii (hipotensiune arterială, insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică) şi unele medicamente, cum sunt agenţii chimioterapici trebuie, de asemenea, considerate ca etiologie posibilă de hiponatremie. De obicei, nu este necesară determinarea vasopresinei pentru a stabili diagnosticul.

TRATAMENT Vasopresină ectopică: SIADH cu origine tumorală

Majoritatea pacienţilor cu secreţie ectopică de vasopresină dezvoltă hiponatremie de-a lungul câtorva săptămâni sau luni. Tulburarea trebuie corectată treptat, doar dacă statusul mintal nu este alterat sau dacă există risc de convulsii. Tratamentul neoplaziei subiacente poate reduce producţia ectopică de vasopresină, dar efectul este lent în cazul în care apare. Restricţia lichidiană la o valoare mai mică decât cea a diurezei, plus pierderile insensibile, sunt de multe ori suficiente pentru o corecţie parţială a hiponatremiei. Oricum, pentru ca restricţia lichidiană să fie eficientă, este necesară monitorizarea cantităţilor şi a tipurilor de lichide consumate sau administrate intravenos. Sarea şi tabletele cu sare nu sunt eficiente decât dacă este prezentă şi depleţia volemică. Demeclociclina (150-300 mg oral de trei până la patru ori pe zi) poate fi folosită pentru a inhiba acţiunea vasopresinei pe tubul renal distal, dar debutul acţiunii sale este tardiv (1-2 săptămâni). Convaptan, un antagonist non-peptidic al receptorului V2, poate fi administrat fie p.o. (20-120 mg x 2/zi) sau i.v. (10-40 mg) şi devine eficient când este folosit în combinaţie cu restricţia lichidiană în cazul hiponatremiei cu volum normal. Hiponatremia severă (Na < 115 mEq/L) sau modificări ale statusului

mintal pot necesita perfuzie cu soluţie hipertonică (3%) sau soluţie salină normală, împreună cu furosemid, pentru a intesifica clearance-ul apei libere. Rata de corecţie a sodiului trebuie să fie mică (0,5-1 meq/L) pentru a preveni schimburile lichidiene rapide şi dezvoltarea mielinolizei pontine centrale.

SINDROMUL CUSHING DETERMINAT DE PRODUCŢIA ECTOPICĂ DE ACTH

(vezi şi Cap. 5)

ETIOLOGIE

Producţia ectopică de ACTH reprezintă 10-20% dintre cazurile de sindrom Cushing. Sindromul este relativ frecvent în cadrul tumorilor neuroendocrine. SCLC (> 50%) este de departe cea mai frecventă cauză a secreţiei ectopice de ACTH, urmată de carcinoidelele timice (15%), tumorile celulelor insulare (10%), carcinoide bronşice (10%), alte carcinoide (5%) şi feocromocitoame (2%). Producţia ectopică de ACTH este cauzată de expresia crescută a genei proopiomelanocortinei (POMC), care codează pentru ACTH şi pentru hormonul de stimulare a melanocitelor (MSH), β lipotropină şi alte câteva peptide. În multe tumori, există o expresie mare, dar aberantă, a genei POMC dintr-un promoter intern, aproape de al treilea exon, care codează ACTH-ul. Însă, deoarece acestui produs îi lipseşte secvenţa semnal necesară pentru a putea procesa proteina, acesta nu se secretă. Producţia crescută de ACTH rezultă din expresia POMC, care este mai puţină cantitativ, dar neregulată, din acelaşi loc al promoterului hipofizar. Deoarece tumorii îi lipsesc multe enzime necesare procesării polipeptidului POMC, acesta este eliberat de obicei ca fragmente biologic inactive, mari, multiple, alături de cantităţi realtiv mici de ACTH activ, bine procesat.

Rar, hormonul de eliberare al corticotropinei (CRH) este produs de tumorile pancreatice ale celulelor insulare, SCLC, cancerul medular tiroidian, carcinoid sau cancerul prostatic. Când nivelul este suficient de mare, CRH poate determina hiperplazia liniei corticotrope a glandei pituitare şi astfel, sindrom Cushing. Tumorile care produc CRH produc uneori şi ACTH, ridicând posibilitatea existenţei unui mecanism paracrin al producţiei de ACTH.

Un mecanism diferit pentru sindromul Cushing ACTH independent implică expresia ectopică a mai multor receptori cuplaţi cu proteine în ganglionii glandei suprarenale. Expresia ectopică a receptorului peptidului inhibitor gastric (GIP) este cel mai bun exemplu pentru un astfel de mecanism. În acest caz, mesele induc secreţia de GIP, care stimulează în mod anormal creşterea glandei suprarenale şi producţia de glucocorticoizi.

MANIFESTĂRI CLINICE

Caracteristicile clinice ale hipercortizolemiei sunt evidente doar la un număr mic de pacienţi cu secreţie ectopică de ACTH documentată. Pacienţii cu sindromul secreţiei ectopice de ACTH au în general o creştere în greutate mai puţin marcată şi redistribuţia grăsimii subcutanate centripet, probabil pentru că expunerea la excesul de glucocorticoizi este relativ scurtă şi pentru că caşexia reduce creşterea în greutate şi depunerea grăsimii. Sindromul secreţiei ectopice de ACTH este asociat cu câteva trăsături clinice care îl diferenţiază de alte cauze de sindrom Cushing (de exemplu, adenoame pituitare, adenoame de suprarenală, excesul iatrogen de glucocorticoizi). Manifestările metabolice ale secreţiei ectopice de ACTH sunt dominate de retenţia de fluide şi hipertensiune, hipokaliemie, alcaloză metabolică, intoleranţă la glucoză şi, rareori, psihoză steroidiană. Nivelurile foarte crescute de ACTH determină frecvent o creştere a pigmentaţiei, iar activitatea hormonului stimulant al melanocitelor (MSH), derivat dintr-un precursor peptidic al POMC, este de asemenea crescută. Nivelurile incredibil de mari de glucocorticoizi la pacienţii cu secreţie ectopică de ACTH pot duce la o fragilitate tegumentară marcată şi echimoze la traumatisme mici. În plus, nivelurile mari de cortizol suprasolicită frecvent enzima renală 11 β-hidroxisteroid dehidrogenazei tip II, care în mod normal inactivează cortizolul şi previne legarea acestuia de receptorii mineralocorticoizi renali. În consecinţă, pe lângă excesul de mineralocorticoizi determinat de stimularea glandei suprarenale de către ACTH, nivelurile mari de cortizol acţionează şi ele asupra receptorilor mineralocorticoizi, determinând hipokaliemie severă.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul sindromului secreţiei ectopice de ACTH nu este dificil de realizat în contextul unei neoplazii cunoscute. Nivelurile libere de cortizol urinar fluctuează, dar în mod tipic sunt de două până de patru ori mai mari decât normalul, iar nivelul plasmatic al ACTH este de obicei > 22 pmol/L (> 100 pg/mL). Un nivel supresat de ACTH exclude diagnosticul şi indică o cauză de sindrom Cushing independentă de ACTH (de exemplu, glucocorticoizi exogeni sau din glanda suprarenală). În comparaţie cu sursa pituitară de ACTH, majoritatea surselor ectopice de ACTH nu răspund la supresia glucocorticoidă. Aşadar, doze mari de dexametazonă (8 mg p.o.) supresează cortizolul seric de la ora 8:oo AM (scădere cu 50% din nivelul de bază) la aproximativ 80% dintre adenoamele pituitare secretante de ACTH, dar nu inhibă ACTH-ul ectopic în 90% dintre cazuri. Tumorile carcinoide bronşice şi cu alte localizări sunt excepţiile bine documentate ale acestor indicaţii, având în vedere faptul că aceste surse ectopice de ACTH pot prezenta un mecanism de reglare prin feedback, identic cu cel al adenoamelor pituitare, incluzând supresia la doze mari de dexametazonă şi răspuns la blocarea glandei suprarenale cu metirapon. Dacă este necesar, se

poate efectua cateterizarea sinusului pietros pentru a evalua un pacient cu sindrom Cushing ACTH-dependent atunci când sursa ACTH-ului este încă necunoscută. După stimularea cu CRH, un raport de 3:1 între ACTH-ul din sinusul pietros/periferic sugerează puternic că sursa ACTH-ului este glanda hipofiză. Examenele imagistice sunt de asemenea utile în evaluarea pacienților cu suspiciune de carcinoid, permițând realizarea biopsiei și caracterizarea producției hormonale folosind substanțe de contrast speciale.

TRATAMENT Sindromul Cushing determinat de secreția ectopică de ACTH

Morbiditatea asociată sindromului determinat de secreția ectopică de ACTH poate fi importantă. Pacienţii pot suferi de depresie şi modificări ale personalităţii, din cauza excesului de cortizol. Modificări metabolice, cum sunt diabetul zaharat şi hipokaliemia, pot agrava starea de oboseală. Vindecarea lentă a plăgilor şi predispoziţia la infecţii pot complica managementul chirurgical al acestor tumori, iar infecțiile oportuniste cauzate de microorganisme precum *Pneumocystis carinii* şi fungi sunt frecvent cauza decesului pacienților cu secreţie ectopică de ACTH. În funcție de prognostic şi schema de tratament a neoplaziei subiacente, măsurile de reducere a nivelului de cortizol sunt frecvent indicate. Tratamentul neoplaziei de bază poate reduce nivelul de ACTH, dar este rareori suficient pentru a scădea nivelul de cortizol la valoarea normală. Suprarenalectomia nu aduce un mare beneficiu în cazul multor pacienți, dar trebuie luată în considerare atunci când tumora nu este rezecabilă, iar prognosticul este unul bun (de exemplu, tumoră carcinoidă). Terapia medicamentoasă cu ketoconazol (300-600 mg p.o. x 2/zi), metirapon (250-500 mg p.o. la fiecare 6 ore), mitotan (3-6 g p.o. divizat în patru doze, doză care se scade treptat, pentru a menţine un nivel scăzut al producţiei de cortizol) sau alţi agenţi care blochează sinteza sau acțiunea steroizilor este de multe ori cea mai bună strategie pentru managementul hipercorticismului asociat secreţiei ectopice de ACTH (Cap. 2). Substituţia glucocorticoidă trebuie administrată pentru a preveni insuficienţa suprarenaliană. Din păcate, boala multor pacienţi progresează în ciuda blocării medicamentoase.

HIPOGLICEMIA INDUSĂ DE EXCESUL DE IGF-II PRODUS DE TUMORI

(Vezi și Cap. 20) Tumorile mezenchimale, hemangiopericitoamele, tumorile hepatocelulare, carcinoamele de suprarenală, plus o varietate de alte tumori mari, au fost raportate ca având o producție excesivă de precursori ai factorului de creştere insulin-like tip II (IGF-II), care se leagă slab de receptorul insulinei şi puternic de receptorii IGF-I, determinând efecte insulin-like. Gena care codează IGF-II se află pe locusul cromozomului 11p15 și este în mod normal fixă (ceea ce înseamnă că expresia sa provine exclusiv dintr-o singură alelă parentală). Expresia din două alele a genei IGF-II apare într-un grup de tumori, sugerând pierderea metilării și a proprietății fixității printr-un mecanism de inducție genică. Pe lângă producția crescută de IGF-II, biodisponibilitatea IHF-II este și ea crescută, datorită modificărilor complexe ale proteinelor circulante care leagă IGF-II. Creşterea IGF-II inhibă hormonul de creştere (GH) și insulina, rezultând niveluri scăzute de proteina 3 legată de IGF (IGFBP-3), IGF-I și subunități acid-labile (ALS). Scăderea ALS şi a IGFBP-3, care leagă în mod normal IGF-II, determină mutarea acestuia pe un complex circulant mai mic, care are o mai mare accesibilitate la țesuturile țintă ale insulinei. Din acest motiv, nivelurile circulante de IGF-II pot să nu fie foarte mult crescute, deşi determină hipoglicemie. Pe lângă hipoglicemia indusă de IGF-II, tumorile pot ocupa o mare parte din ficat, astfel încât să scadă gluconeogeneza.

În majoritatea cazurilor, tumora care determină hipoglicemia este evidentă clinic (> 10 cm în diametru), iar hipoglicemia se dezvoltă în asociere cu repausul alimentar. Diagnosticul se pune pe baza glicemiei scăzută și a nivelurilor de insulină supresate, în asociere cu simptomele hipoglicemiei. Nivelurile serice de IGF-II pot să nu fie crescute (analizele pentru IGF-II pot să nu detecteze precursorii IGF-II). Expresia crescută a ARNm IGF-II se regăsește în majoritatea acestor tumori. Orice medicament care determină hipoglicemie trebuie evitat. Tratamentul neoplaziei de bază poate reduce predispoziția la hipoglicemie, dacă este posibil. Prânzurile frecvente și glucoza administrată i.v., mai ales în timpul somnului sau al repausului alimentar, sunt frecvent necesare pentru a preveni hipoglicemia. Glucagonul și glucocorticoizii au fost și ei folosiți pentru a crește producția de glucoză.

GONADOTROPINA CORIONICĂ UMANĂ

hCG este compusă din subunitățile α și β și poate fi secretată ca un hormon intact, biologic activ sau ca unități nelegate, biologic inactive. Producția ectopică a hCG intact apare cel mai frecvent în asociere cu tumorile embrionare testiculare, tumorile celulelor germinale, germinoame extragonadale, cancerul pulmonar, hepatomul și tumorile celulelor insulare. Producția eutopică a hCG apare în neoplasmele trofoblastului. Secreția subunității α este relativ frecventă în cancerul pulmonar și în tumorile celulelor insulare. La bărbați, nivelurile mari de hCG stimulează steroidogeneza și activitatea aromatazei în celulele testiculare Leydig, rezultând o producție crescută de estrogeni și dezvoltarea ginecomastiei. Pubertatea precoce la băieți sau ginecomastia la bărbați ar trebui să indice măsurarea hCG și luarea în considerare a unei tumori testiculare sau a unei surse ectopice de hCG. Majoritatea femeilor sunt asimptomatice. hCG se măsoară ușor. Tratamentul trebuie îndreptat către neoplazia de bază.

OSTEOMALACIA ONCOGENICĂ

Osteomalacia oncogenică hipofosfatemică (TIO) se caracterizează prin fosfat seric extrem de redus și pierdere renală a fosfatului, ceea ce determină slăbiciune musculară, durere osoasă și osteomalacie. Nivelurile calciului seric și ale PTH-ului sunt normale, iar 1,25-dihidroxivitamina D este scăzută. Osteomalacia oncogenică este cauzată în mod normal de tumori mezenchimale benigne, cum ar fi hemangiopericitoamele, fibroamele și tumorile cu celule mari, frecvent ale extremităților scheletului sau ale capului. A fost descrisă și în sarcoame și la pacienții cu cancer de prostată sau plămâni. Rezecția tumorii determină dispariția afecțiunii, confirmând astfel substratul tumoral. Factorul fosfaturic circulant a fost numit *fosfatonină* – un factor care inhibă resorbția tubulară renală a fosfaților și conversia 25-hidroxivitaminei D la 1,25 dihidroxivitamină D. Fosfatonina a fost identificată ca factorul de creștere al fibroblastului 23 (FGF23). Nivelurile de FGF23 sunt crescute la unii pacienți cu osteomalacie osteogenică, dar nu la toți. Afecțiunea are caracteristici biochimice similare cu cele din mutația inactivatoare a genei *PHEX* care cauzează hipofosfatemia ereditară X-linkată. Gena *PHEX* codează o protează care inactivează FGF23. Tratamentul presupune îndepărtarea tumorii atunci când este posibil și suplimentarea cu fosfați și vitamină D. Tratamentul cu octreotid reduce pierderea de fosfați la unii pacienți cu tumori care exprimă receptori de somatostatină subtipul 2. Scanul cu octreotid poate fi de asemenea folositor în identificarea acestor tumori.

SECȚIUNEA A V-A

BOLILE OSOASE ȘI ALE METABOLISMULUI CALCIULUI

CAPITOLUL 25

METABOLISMUL OSOS ȘI MINERAL NORMAL ȘI PATOLOGIC

F. Richard Bringhurst ■ Marie B. Demay ■ Stephen M. Krane ■ Henry M. Kronenberg

STRUCTURA ȘI METABOLISMUL OSULUI

Osul este un țesut dinamic, care se remodelează constant pe parcursul vieții. Modalitatea de aranjare a osului spongios și a osului compact determină duritatea și densitatea necesare atât pentru mobilitate, cât și pentru protecție. În plus, osul reprezintă un rezervor de calciu, magneziu, fosfor, sodiu și alți ioni necesari pentru menținerea homeostaziei. Osul este și sediul hematopoiezei, deoarece aduce nișe pentru proliferarea și diferențierea celulelor hematopoietice. Scheletul este intens vascularizat și primește până la 10% din debitul cardiac. Remodelarea osoasă se realizează prin intermediul a două tipuri de celule: osteoblaste, care produc matricea osoasă, și osteoclaste, care resorb matricea osoasă.

Componentele extracelulare ale osului sunt o parte minerală solidă și o matrice organică, formată 90-95% din colagen tip I. Porțiunea non-colagenică a matricei organice este heterogenă și conține proteine serice, precum albumina și diverse proteine produse local, a căror funcție este incomplet elucidată. Aceste proteine sunt celule de atașare/proteine de semnalizare precum trombospondina, osteopontina și fibronectina; proteine care leagă calciul, precum proteina matrix gla și osteocalcina; și proteoglicanii biglican și decorin. O parte dintre proteine formează fibrele de colagen, iar altele influențează mineralizarea și legarea porțiunii minerale la matrice.

Partea minerală este formată din calciu și fosfat și se caracterizează cel mai bine ca fiind o hidroxiapatită cristalină slabă. Faza minerală a osului se depozitează inițial în relație intimă cu fibrele de colagen și se găsește în locuri specifice, în „găurile" dintre fibrele de colagen. Aranjamentul arhitectural al părții minerale și al matricei dă naștere unui material potrivit să reziste stresului mecanic. Organizarea colagenului influențează tipul și cantitatea fazei minerale formate în os. Deși structurile primare ale tipului I de colagen din piele și os sunt asemănătoare, există diferențe în modificările posttranslaționale și în distribuția legăturilor încrucișate intermoleculare. „Găurile" din structura colagenului sunt mai mari în colagenul mineralizat din os și din dentină decât în colagenul nemineralizat, ca cel din tendon. O singură substituție a unui aminoacid în zona elicoidală fie a lanțului α1 (*COL1A1*), fie a lanțului α2 (*COL1A2*) din colagenul de tip I modifică organizarea osoasă în osteogenesis imperfecta. Fragilitatea scheletală severă asociată cu acest grup de afecțiuni evidențiază importanța matricei fibrilare din structura osului.

Osteoblastele sintetizează și secretă matricea organică. Ei derivă din celule de origine mezenchimală (Fig. 25-1A). Osteoblastele active se găsesc pe suprafața osului nou format. Pe măsură ce un osteoblast secretă matrice, care apoi este mineralizată, celula devine un *osteocit*, încă legat la sursa de sânge prin intermediul unor canalicule. Osteocitele reprezintă majoritatea celulelor din os. Se crede că sunt mecanosenzorii osului care transmit semnale către osteoblastele de la suprafață și la progenitorii lor prin intermediul rețelei canaliculare, servind astfel ca reglatori principali ai formării osoase și ai resorbției. În mod remarcabil, osteocitele secretă și factorul de creștere 23 (FGF23), un reglator important în metabolismul fosfatului (vezi „Cauze" la „Hipofosfatemie"). Mineralizarea matricei, atât în osul trabecular, cât și în osteoanele osului compact cortical (*sistemul Havers*), începe la scurt timp după secreția matricei (mineralizarea primară), dar nu este completă timp de câteva săptămâni sau chiar mai mult (mineralizarea secundară). Deși această mineralizare profită de concentrațiile mari de calciu și fosfat, aproape de saturație în ser, reprezintă un proces atent reglat, dependent de activitatea fosfatazei alcaline osteoblastice, care acționează probabil prin hidrolizarea inhibitorilor mineralizării.

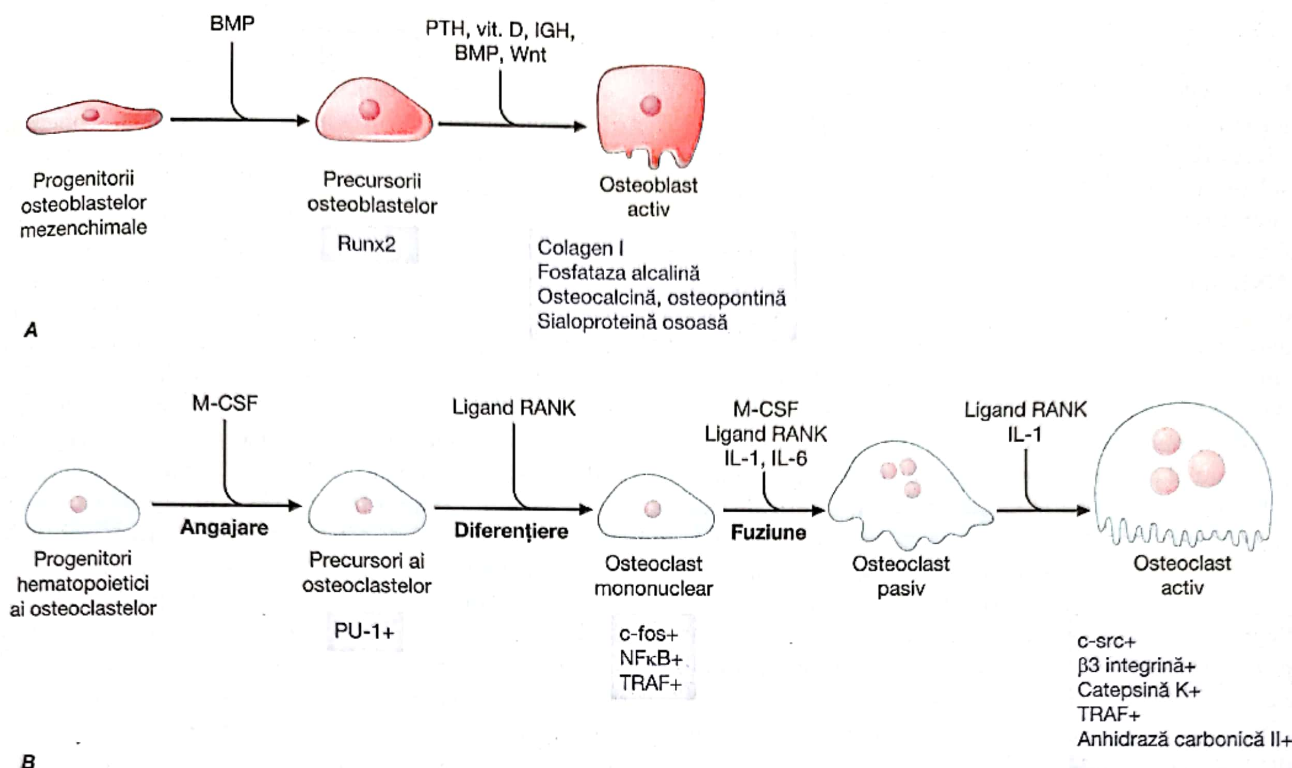


FIGURA 25-1

Căile care reglează dezvoltarea osteoblastelor (A) și a osteoclastelor (B). Hormonii, citokinele și factorii de creștere care controlează proliferarea celulară și diferențierea sunt trecuți deasupra săgeților. Factorii de transcripție și alți markeri specifici pentru diverse stadii ale dezvoltării sunt trecuți sub săgeți. BMP, proteinele morfogenice osoase; IGF, factori de creștere insulin-like; IL-1, interleukina 1; IL-6, interleukina 6; M-CSF, factorul de stimulare a coloniei de macrofage; NFkB, factorul nuclear kB; PTH, hormonul paratiroidian; PU-1, un monocit și factorul de transcripție al familiei ets specific limfocitului B; ligand RANK, receptorul activator al ligandului NFκB; Runx2, factorul de transcripție 2 legat de Runt; TRAF, factori asociați receptorului factorului de necroză tumorală; Vit. D, vitamina D; wnts, situsul integrator al virusului tumoral mamar al șoarecelui fără aripi („wingless-type mouse"). (*Modificat din T. Suda și colab.: Endocr Rev 20:345, 1999, cu permisiune.*)

Studiile genetice efectuate pe om și pe șoarece au identificat câteva gene esențiale care controlează dezvoltarea osteoblastelor. *Runx2* este un factor de transcripție exprimat specific în condrocite (celulele cartilajului) și progenitorii osteoblastelor, precum și în condrocitele hipertrofice și osteoblastele mature. *Runx2* reglează expresia câtorva proteine osteoblastice importante, printre care osterix (un alt factor de transcripție necesar pentru maturizarea osteoblastelor), osteopontina, sialoproteina osoasă, colagenul tip I, osteocalcina și activatorul receptorului ligandului NFκB (RANK). Expresia *Runx2* este reglată parțial de proteinele morfogenice osoase (BMP). Șoarecii cu deficit de *Runx2* au lipsă de osteoblaste, în timp ce șoarecii cu deleția unei singure alele (*Runx2* +/-) au un retard în formarea claviculelor și a unor oase craniene. A doua categorie este asemănătoare *displaziei cleidocraniale* umane, care este cauzată tot de mutațiile heterozigote inactivatoare ale *Runx2*.

Molecula de semnalizare paracrină, Indian hedgehog (Ihh, „arici indian"), joacă, de asemenea, un rol esențial în dezvoltarea osteoblastelor, demonstrat la șoarecii cu deficit de Ihh care au lipsă de osteoblaste în osul format pe o matriță cartilaginoasă (osificare endocondrală). Semnalele provenind de la membrii familiei wnt (situs de integrare a virusului tumorii mamare la șoarecii tip wingless – „fără aripi") ale factorilor paracrini sunt, de asemenea, importante pentru proliferarea și diferențierea osteoblastelor. O serie de alți factori reglatori ai creșterii afectează funcționarea osteoblastelor, printre care și trei factori de creștere foarte asemănători cu factorul de creștere transformat βs, factori de creștere ai fibroblastului (FGF) 2 și 18, factor de creștere derivat din plachete, factorii de creștere de tip insulinic (IGF) I și II. Hormoni precum hormonul paratiroidian (PTH) și 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] activează receptorii exprimați de osteoblaste pentru a asigura homeostazia minerală și pentru a influența o varietate de funcții ale celulelor osoase.

Resorbția osoasă este realizată, în principal, prin intermediul *osteoclastelor*, celule multinucleate care se formează prin fuziunea celulelor derivate din precursorul comun al macrofagelor și a osteoclastelor. Au fost identificați

mai mulți factori care reglează dezvoltarea osteoclastelor (Fig. 25-1B). Factorii produși de osteoblaste sau de celulele stromale ale măduvei hematogene permit osteoblastelor să controleze dezvoltarea și activitatea osteoclastelor. Factorul de stimulare a coloniei de macrofage (M-CSF) joacă un rol esențial în câteva etape și, în final, conduce la fuziunea celulelor progenitoare ale osteoclastelor, cu scopul formării osteoclastelor multinucleate active. Ligandul RANK, un membru al familiei de factori de necroză tumorală (TNF), este exprimat pe suprafața progenitorilor osteoblastelor și a fibroblaștilor stromali. Într-un proces care include interacțiuni intercelulare, ligandul RANK se leagă la receptorul RANK pe progenitorii osteoclastelor, stimulând diferențierea și activarea acestora. Alternativ, un receptor solubil capcană, osteoprotegerin, poate lega ligandul RANK și inhiba diferențierea osteoclastelor. O serie de factori de creștere și citokine (printre care interleukinele 1, 6 și 11, TNF și interferonul γ) modulează diferențierea și funcționarea osteoclastelor. Majoritatea hormonilor care influențează funcționarea osteoclastelor nu țintesc direct aceste celule, ci, în schimb, influențează semnalizarea osteoblastelor prin M-CSF și ligandul RANK. Atât PTH, cât și $1,25(OH)_2D$ cresc numărul și activitatea osteoclastelor, în timp ce estrogenul scade numărul și activitatea osteoclastelor prin acest mecanism indirect. Calcitonina, prin contrast, se leagă de receptorul său de pe suprafața bazală a osteoclastelor și inhibă direct funcția osteoclastelor.

Resorbția osoasă mediată de osteoclaste are loc în spații crenelate (*lacunele Howship*), unde osteoclastele sunt atașate la componente ale matricei osoase, printre care osteopontina, prin intermediul integrinei $\alpha_v\beta_3$. Osteoclastul se leagă strâns de matricea subiacentă și secretă protoni, clor și proteinaze într-un spațiu limitat, care a fost conectat la un lizozom extracelular. Suprafața osteoclastelor active formează o margine crenelată care conține o ATP-ază pentru o pompă de protoni, care secretă acid și solubilizează faza minerală. Anhidraza carbonică (izoenzimă tip II) din osteoclast generează protonii necesari. Matricea osoasă este resorbită în mediul acid adiacent marginii crenelate prin intermediul proteazelor, precum catepsina K, care acționează la pH scăzut.

La embrion și la copilul în creștere osul se dezvoltă prin remodelare și prin înlocuirea cartilajului calcificat anterior (formarea osului encondral) sau este format fără o matrice cartilaginoasă(formarea osului intramembranos). În timpul formării osului encondral, condrocitele proliferează, secretă și mineralizează matricea, se măresc (hipertrofiază), după care mor, mărind osul și furnizând matricea și factorii care stimulează formarea osului encondral. Acest proces este reglat atât de factori locali, cum ar fi IGF-I și –II, Ihh, peptidul legat de hormonul paratiroidian (PTHrP) și FGF, cât și de hormonii sistemici, precum hormonul de creștere, glucocorticoizii și estrogenul.

Osul nou, fie că este format la copil sau la adult în timpul reparării, are un raport relativ crescut celule/matrice și se caracterizează prin fascicule de fibre de colagen de proastă calitate, care se întrepătrund și sunt împrăștiate aleator (os țesut). La adulți, osul matur este organizat în fascicule de fibre dispuse regulat în straturi paralele sau concentrice (osul lamelar). La oasele lungi, modul de dispunere al osului lamelar într-un aranjament concentric în jurul vaselor de sânge formează sistemul Havers. Creșterea în lungime a oaselor este dependentă de proliferarea celulelor cartilaginoase și de secvența encondrală a cartilajului de creștere. Creșterea în lungime și grosime se realizează prin formare de os la suprafața periostului și prin resorbție la suprafața endostală, cu rata de formare mai mare decât cea de resorbție. La adulți, după ce cartilajele de creștere se închid, creșterea în lungime și formarea de os encondral încetează, cu excepția unei activități a celulelor cartilaginoase de sub suprafața articulară. Totuși, și la adulți, remodelarea osoasă (atât în sistemul Havers, cât și în suprafețele osului trabecular) continuă pe tot parcursul vieții. La adulți aproximativ 4% din suprafața osului trabecular (precum creasta iliacă) este implicat în resobția osoasă, în timp ce 10-15% din suprafețele trabeculare sunt acoperite cu osteoid, os nou nemineralizat, format de osteoblaste. Studiile cu radioizotopi au indicat că până la 18% din tot calciul din schelet este depozitat și îndepărtat în fiecare an. Așadar, osul este un țesut cu metabolism activ care necesită o sursă intactă de sânge. Ciclul de resorbție osoasă și formare este un proces condus de unitatea multicelulară de bază, compusă dintr-un grup de osteoclaste și osteoblaste (**Fig. 25-2**).

Răspunsul osului la fracturi, infecții, întreruperea fluxului sangvin și leziuni expansive este relativ limitat. Osul mort trebuie resorbit, iar osul nou trebuie format, un proces realizat în asociere cu formarea de noi vase osoase în zona implicată. În leziunile care perturbă organizarea țesutului, cum ar fi fracturile în care apoziția fragmentelor este deficitară sau când există mișcare la locul de fractură, celulele stromale progenitoare recapitulează formarea de os encondral în stadiu inițial și formează cartilaj, care este înlocuit de os și, variabil, țesut fibros. Când există o apoziție bună cu fixare și mobilizare mică la locul de fractură, vindecarea se produce predominant prin formare de os nou fără alt țesut intermediar.

Remodelarea osoasă se face după liniile de forță generate de stresul mecanic. Semnalele de la aceste stresuri mecanice sunt receptate de osteocite, care transmit semnale către osteoclaste și osteoblaste sau către precursorii acestora. Un astfel de semnal este sclerostin, un inhibitor al semnalizării wnt. Forțele mecanice suprimă producția de sclerostin și, astfel, cresc formarea de os prin osteoblaste. Leziunile expansive în os, printre care tumorile, induc resorbție la suprafața de contact cu tumora, prin producere de liganzi ca PTHrP, care stimulează diferențierea și funcția osteoclastelor. Chiar și într-o afecțiune care perturbă arhitectura osoasă ca boala Paget, remodelarea este dictată de forțele mecanice. Astfel, plasticitatea osoasă reflectă interacțiunile celulelor între ele și cu mediul.

Măsurarea produșilor activității osteoblastelor și osteoclastelor pot ajuta la diagnosticul și tratamentul bolilor

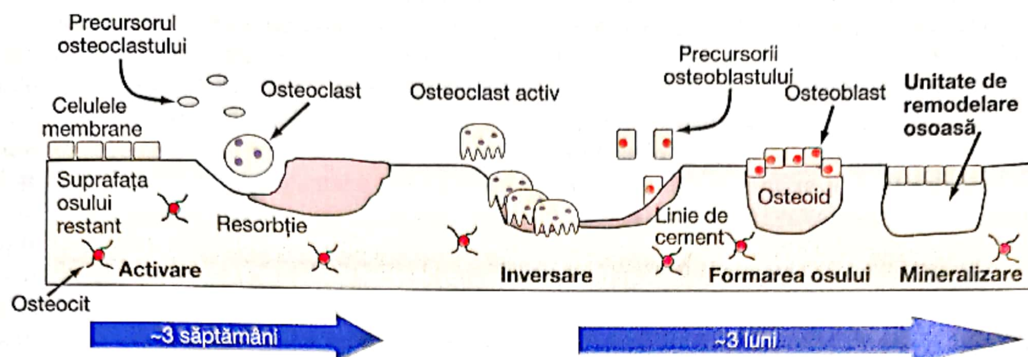


FIGURA 25-2
Reprezentare schematică a remodelării osoase. Ciclul remodelării osoase este întreținut de unitatea multicelulară de bază (BMU), care constă dintr-un grup de osteoclaste și osteoblaste. În osul cortical, BMU își fac drum prin țesut, în timp ce în osul spongios se mișcă de-a lungul suprafeței trabeculare. Procesul de remodelare osoasă este inițiat de contracția celulelor membranei și de recrutarea de precursori ai osteoclastelor. Acești precursori se unesc ca să formeze osteoclaste multinucleate active, care mediază resorbția osoasă. Osteoclastele aderă la os și ulterior îl înlătură prin acidifiere și digestie proteolitică. Pe măsură ce avansează BMU, osteoclastele lasă situsul de resorbție și osteoblastele avansează ca să acopere zona excavată și încep procesul de formare de os nou prin secreție de osteoid, care este ulterior mineralizat în os nou. După mineralizarea de osteoid osteoblastele se aplatizează și formează un strat de celule care tapetează osul nou.

osoase. Activitatea osteoblastelor poate fi evaluată prin măsurarea fosfatazei alcaline serice specifică osului. În mod similar, osteocalcina, o proteină secretată de osteoblaste, este produsă, în fond, doar de osteoblaste. Activitatea osteoclastelor poate fi apreciată prin măsurătorile produselor de degradare a colagenului. Moleculele de colagen sunt legate covalent una de alta în matricea extracelulară prin formare de legături încrucișate de hidroxipiridinium. După digestia realizată de osteoclaste, aceste peptide legate încrucișat pot fi măsurate atât în urină, cât și în sânge.

METABOLISMUL CALCIULUI

Peste 99% din cele 1-2 kg de calciu prezent în mod normal la adult se află în schelet, unde asigură stabilitatea mecanică și servește drept rezervor necesar uneori pentru menținerea concentrației calciului din lichidul extracelular (Fig. 25-3). Acumularea calciului scheletal devine semnificativă inițial în timpul celui de-al treilea trimestru de viață fetală, se accelerează pe parcursul copilăriei și al adolescenței, atinge un maximum la tânărul adult și scade progresiv după aceea cu o rată ce nu depășește 1-2% pe an. Aceste modificări lente în conținutul total de calciu din schelet contrastează cu ratele zilnice relativ crescute ale fluxului de calciu ce intră și iese din os (aproximativ 250-500 mg fiecare), un proces mediat de activitatea osteoblastelor și a osteoclastelor. 0,5-1% din calciul scheletal este liber

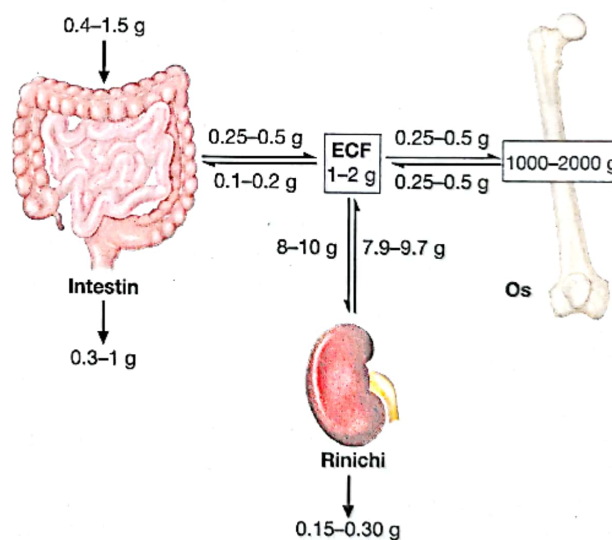


FIGURA 25-3
Homeostazia calciului. Ilustrarea schematică a conținutului de calciu din lichidul extracelular și din os, precum și cel din dietă și fecale; magnitudinea fluxului de calciu pe zi calculată prin diferite metode este reprezentată la locurile de transport din intestin, rinichi și os. Variațiile valorilor reprezentate sunt aproximative și au fost alese ca să ilustreze anumite aspecte discutate în text. În condiții de echilibru al calciului, ratele eliberării de calciu din os și de reabsorbție spre os sunt egale.

pentru schimbul (de exemplu, în echilibrul chimic) cu lichidul extracelular (LEC).

Concentrația de calciu ionizat din LEC trebuie să fie menținută într-o limită îngustă, din cauza rolului esențial pe care îl joacă într-o gamă largă de funcții celulare, în special în cele implicate în activitatea neuromusculară, secreția și transducția semnalului. Nivelul de calciu liber intracelular citosolic este de aproximativ 100 nmol/L și de 10 000 de ori mai mic decât concentrația de calciu ionizat din sânge și din LEC (1,1-1,3 mmol/L). Calciul citosolic nu are rolul structural jucat de calciul extracelular; în schimb, are funcție de semnalizare. Gradientul abrupt chimic al calciului din afară spre interiorul celulei promovează influxul rapid de calciu prin diverse canale membranare de calciu, care pot fi activate de hormoni, metaboliți sau neurotransmițători, modificând rapid funcția celulară. În sânge, concentrața calciului total este în mod normal 2,2-2,6 m*M* (8,5-10,5 mg/dL), din care aproximativ 50% este ionizat. Restul se leagă ionic la proteine încărcate negativ (predominant albumină și imunoglobulină) sau prin complexe libere cu fosfat, citrat, sulfat sau alți anioni. Modificările concentrațiilor proteinelor serice afectează direct concentrația calciului total din sânge, chiar dacă cea a calciului ionizat rămâne normale. Un algoritm de corectare pentru schimbările proteice ajustează calciul seric total (în mg/dL), crescând de 0,8 ori deficitul de albumină serică (g/dL) sau de 0,5 ori deficitul de imunoglobuline serice (în g/dL). Astfel de corecții oferă numai aproximări grosiere ale concentrației actuale de calciu liber și pot fi înșelătoare, mai ales în timpul bolilor acute. Acidoza alterează, de asemenea, calciul ionizat, prin reducerea asocierii lui cu proteine. Cea mai bună opțiune este măsurarea calciului ionizat din sânge direct printr-o metodă care folosește electrozi calciu-selectivi în afecțiunile acute, în care ar putea să apară perturbările calciului.

Controlul concentrației calciului ionizat din LEC se face ajustând ratele de mobilizare a calciului prin epiteliile intestinal și renal. Aceste ajustări sunt mediate mai ales prin schimburile în nivelurile sangvine ale hormonilor PTH și $1,25(OH)_2D$. Calciul ionizat din sânge suprimă direct secreția de PTH prin activarea receptorilor paratiroidieni sensibili la calciu (CaSR). De asemenea, calciul ionizat afectează indirect secreția PTH prin efectele asupra producției de $1,25(OH)_2D$. Acest metabolit activ al vitaminei D inhibă producția de PTH printr-un mecanism de feedback incomplet elucidat (Cap. 27).

Aportul normal de calciu din dietă în Statele Unite variază considerabil, de la 10 la 37 mmol/zi (400-1 500 mg/zi). Mulți indivizi, într-un efort de a preveni osteoporoza, iau de rutină suplimente orale de săruri de calciu, ajungând la un aport total de 37-50 mmol/zi (1 500-2 000 mg/zi). Absorbția intestinală a calciului ingerat implică atât un mecanism activ (transcelular), cât și unul pasiv (paracelular). Absorbția pasivă a calciului este nesaturabilă și reprezintă aproximativ 5% din aportul zilnic de calciu, față de absorbția activă care implică intrarea calciului la polul apical prin canale ionice specifice (TRPV5 și TRPV6), a căror expresie este modulată în principal de $1,25(OH)_2D$ și variază, în mod normal, între 20 și 70%. Transportul activ de calciu are loc, mai ales, la nivelul intestinului subțire în porțiunea proximală (duoden și jejunul proximal), deși există o oarecare absorbție activă în majoritatea segmentelor intestinului subțire. Ratele optime de absorbție a calciului necesită acid gastric. Acest lucru este valabil mai ales în cazul suplimentelor de calciu care disociază slab, cum este cazul carbonatului de calciu. De fapt, bolusurile mari de carbonat de calciu sunt slab absorbite din cauza efectului de neutralizare a acidului gastric. În cazul pacienților cu aclorhidrie și a celor care folosesc medicamente care inhibă secreția gastrică acidă, suplimentele trebuie administrate odată cu mesele, pentru a le optimiza absorbția. În aceste cazuri folosirea citratului de calciu poate fi preferată. Absorbția calciului poate fi scăzută în afecțiuni precum insuficiența pancreatică sau biliară, în care calciul ingerat rămâne legat de acizi grași neabsorbiți sau de alți constituenți ai dietei. La un nivel mare de ingestie de calciu se reduce sinteza de $1,25(OH)_2D$; acest lucru scade rata de absorbție intestinală a calciului activ. Cazul opus are loc în restricția de calciu din dietă. O parte din calciu, aproximativ 2,5-5 mmol/zi (100-200 mg/zi), este excretat ca un component obligatoriu al secreției intestinale și nu este reglat de hormonii calciotropici.

Reglarea eficienței absorbției intestinale se face prin feedback controlat hormonal și duce la o absorbție relativ constantă de calciu, de aproximativ 5-7,5 mmol/zi (200-400 mg/zi), deși aportul de calciu din dietă poate varia foarte mult. Această cantitate de calciu absorbită este excretată de rinichi în strânsă legătură cu nivelul calciului ionizat din sânge. Aproximativ 8-10 g/zi de calciu se filtrează glomerular, dintre care doar 2-3% este eliminat în urină. Majoritatea cantității de calciu filtrat glomerular (65%) se reabsoarbe în tubii proximali printr-un mecanism pasiv paracelular, odată cu reabsorbția de NaCl, nefiind reglată în mod specific. Ramul cortical ascendent, gros, al ansei lui Henle (cTAL) reabsoarbe până la 20% din calciul filtrat, tot printr-un mecanism paracelular. Reabsorbția calciului în cTAL necesită o proteină de joncțiune strânsă, paracelin-1, și este inhibată de creșterea concentrațiilor sangvine de calciu sau de magneziu, acționând prin intermediul CaSR, care se găsesc în număr mare pe membrana bazolaterală a acestui segment al nefronului. CaSR acționează printr-un mecanism, independent de cele în care acționează direct PTH-ul sau $1,25(OH)_2D$, prin care calciul ionizat din ser poate controla reabsorbția calciului renal. În final, aproximativ 10% din calciul filtrat se reabsoarbe în tubul contort distal (DCT) printr-un mecanism transcelular. Calciul pătrunde intracelular la nivelul suprafeței lumenale prin intermediul unor canale de calciu apicale specifice (TRPV5), al căror număr este reglat. Traversează apoi celula legat la o proteină specifică (calbindin-D28k), care reglează concentrațiile de calciu citosolic din marea masă de calciu transportat. Ca^{2+}-ATP-aza și schimbul Na^+/Ca^{2+} scot calciul la nivelul membranei bazolaterale și mențin, astfel, gradientul de calciu transcelular. Toate aceste procese sunt stimulate direct sau indirect de PTH. DCT este, de asemenea,

un loc în care acționează diureticele tiazidice, care scad excreția urinară de calciu, deoarece induc depleția de sodiu și, astfel, cresc reabsorbția calciului la nivel proximal. Invers, cantitatea mare de sodiu din dietă, nivelul mare de sodiu determinat de diuretice de ansă la nivel distal sau perfuzia salină duc la calciureză.

Mecanismele homeostatice, care mențin, în mod fiziologic, o concentrație relativ constantă a calciului ionizat din ser, pot fi compromimse în cazul aportului exagerat de calciu sau când sistemele hormonale sau organele implicate sunt compromise. Astfel, chiar și cu o activitate maximală a sistemului activ de transport intestinal dependent de vitamina D, aportul susținut de calciu < 5 mmol/zi (< 200 mg/zi) nu poate aduce un nivel suficient de absorbție a calciului care să contrabalanseze pierderile de la nivel intestinal, renal, din transpirație sau din alte secreții. În acest caz, nivelurile crescute din sânge ale PTH-ului și ale $1,25(OH)_2D$ activează resorbția osoasă prin intermediul osteoclastelor, în scopul obținerii calciului necesar din os, ceea ce duce, în timp, la pierdere de masă osoasă și la o balanță negativă a calciului. Creșterile de PTH și de $1,25(OH)_2D$ cresc, de asemenea, reabsorbția calciului la nivel renal și $1,25(OH)_2D$ crește și absorbția intestinală a calciului. La un nivel foarte mare al aportului de calciu [> 100 mmol/zi (> 4 g/dLl)], calciul continuă să fie absorbit pasiv la nivel intestinal către LEC, deși sunt hiporeglate transportul activ intestinal și reabsorbția calciului la nivel tubular renal. Astfel se poate ajunge la o hipercalciurie severă, nefrocalcinoză, insuficiență renală progresivă și hipercalcemie (de exemplu, „sindromul lapte alcalin"). Deficitul sau excesul de PTH sau de vitamină D, bolile intestinale și insuficiența renală reprezintă alte provocări aduse pentru menținerea homeostaziei calciului (Cap. 27).

METABOLISMUL FOSFORULUI

Deși 85% din cele aproximativ 600 g de fosfor din organismul uman sunt prezente în partea minerală a osului, fosforul constituie, de asemenea, și un constituent major al compartimentului intracelular, atât liber de anioni, cât și ca o componentă a numeroși compuși organofosforici, printre care proteine de structură, enzime, factori de transcripție, intermediari ai carbohidraților sau ai lipidelor, depozite mari de energie [ATP (adenozin trifosfat), creatin- fosfat] și acizi nucleici. Spre deosebire de calciu, fosforul intracelular este la concentrații apropiate de cele din LEC (de exemplu, 1-2 mmol/L). Atât în celule, cât și în LEC, fosforul există în câteva forme, predominant ca $H_2PO_4^-$ sau $NaHPO_4^-$, dar și aproximativ 10% ca HPO_4^{2-}. La această combinație de anioni ne vom referi ulterior drept „fosfat". În ser, aproximativ 12% din fosfat este legat de proteine. Concentrațiile de fosfat din sânge și din LEC se exprimă ca fosfor elemental, având concentrația normală la adult de 0,75-1,45 mmol/L (2,5-4,5 mg/dL). Deoarece volumul compartimentului intracelular este dublu față de LEC, valorile fosfatului din LEC ar putea să nu reflecte foarte fidel variațiile de fosfor dintre un compartiment și altul.

Fosfatul se găsește în abundență în alimente și se absoarbe eficient (65%) la nivelul intestinului subțire, chiar și în absența vitaminei D. Totuși, absorbția fosfatului poate fi eficientizată (până la 85-90%) prin mecanisme de transport care sunt stimulate de $1,25(OH)_2D$. Aceste mecanisme implică activarea cotransportorului Na^+/PO_4^{2-} care mobilizează fosfatul în celulele intestinale împotriva unui gradient electrochimic nefavorabil. Cantitatea zilnică de fosfat absorbit poate să varieze mult în funcție de compoziția din dietă, dar, de obicei, este de 500-1 000 mg/zi. Absorbția fosfatului poate fi inhibată de dozele mari de săruri de calciu sau de hidroclorură de sevelamer (Renagel), strategii terapeutice utilizate pentru a controla nivelul fosfatului seric în insuficiența renală. Antiacidele de tip hidroxid de aluminiu reduc, de asemenea, absorbția de fosfat, dar se folosesc din ce în ce mai rar din cauza posibilității intoxicației cu aluminiu. Nivelul scăzut de fosfat seric stimulează sinteza de $1,25(OH)_2D$ la nivelul tubului contort proximal, probabil prin suprimarea nivelurilor de FGF23 din sânge (vezi mai jos).

Nivelurile de fosfat seric pot varia cu până la 50% pe parcursul unei zile obișnuite. Acest lucru se datorează aportului din dietă, cât și ritmului circadian, care determină un nivel minim între 7 și 10 A.M. Administrarea de carbohidrați, mai ales soluții de dextroză i.v., poate să scadă fosfatul seric cu > 0,7 mmol/L (2 mg/dL) din cauza preluării și a utilizării de către celule. Un răspuns similar se observă în tratamentul cetoacidozei diabetice și în timpul alcalozei metabolice sau respiratorii. Din cauza acestor variații mari ale fosfatului seric este recomandat să se facă analize în stadiul bazal, à jeun.

Controlul fosfatului seric se determină mai ales prin rata de reabsorbție a filtratului la nivel tubular, ceea ce reprezintă aproximativ 4-6 g/zi. Deoarece absorbția intestinală a fosfatului este foarte eficientă, excreția urinară nu este constantă, ci variază direct în funcție de aportul din dietă. Fracția normală de excreție a fosfatului (raportul dintre fosfat și clearance-ul creatininei) este, de obicei, 10-15%. Tubul contort proximal este locul principal unde se reglează reabsorbția renală a fosfatului. Acest lucru se poate realiza prin intermediul activității și al exprimării apicale a cotransportorului Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2 și NaPi-2c) de la nivelul tubului proximal. Nivelurile transportorilor la suprafața apicală a acestor celule sunt reduse rapid de PTH, hormonul principal cunoscut ca fiind reglator al excreției de fosfat. FGF23 poate să scadă dramatic reabsobția fosfatului printr-un mecanism similar. Mutațiile activatoare ale *FGF23* duc la rahitism hipofosfatemic, o boală rară autozomal dominantă. Spre deosebire de PTH, FGF23 duce, de asemenea, la o secreție scăzută de $1,25(OH)_2D$, ceea ce poate înrăutăți hipofosfatemia preexistentă prin micșorarea absorbției intestinale de fosfat. Absorbția renală de fosfat răspunde la modificările aduse aportului din dietă, astfel încât restricțiile experimentale de fosfat duc la o scădere

importantă a fosfatului urinar în interval de câteva ore, precedând orice alt declin al fosfatului seric (de exemplu, filtratul glomerular). Acest mecanism fiziologic renal de adaptare la modificările în disponibilitatea fosfatului din dietă are loc independent de PTH și poate fi mediat parțial de schimbările în nivelurile serice ale FGF23. Rezultatele studiilor pe șoareci în ce privește *FGF23* sugerează faptul că acesta scade nivelurile de fosfat și de 1,25$(OH)_2$D din sânge. În schimb, creșterile de fosfat din sânge duc la creșterea nivelurilor sangvine de FGF23.

Reabsorbția renală de fosfat este inhibată de hipocalcemie, hipomagneziemie și hipofosfatemie severă. Clearance-ul fosfatului este stimulat de expansiunea volumului LEC și inhibat de deshidratare. Retenția de fosfat reprezintă un aspect important fiziopatologic al insuficienței renale.

HIPOFOSFATEMIA

Etiologie

Hipofosfatemia apare prin unul sau mai multe dintre cele trei mecanisme principale: (1) absorbție intestinală insuficientă de fosfat, (2) excreție renală excesivă de fosfat și (3) redistribuția rapidă a fosfatului din LEC în țesuturile moi sau osos (Tabel 25-1). Deoarece fosfatul se găsește în cantități atât de mari în alimente, absorbția intestinală deficitară trece aproape de fiecare dată neobservată, în special de când antiacidele de tip hidroxid de aluminiu, care leagă fosfatul de intestin, nu mai sunt folosite în mod curent. Postul sau înfometarea poate duce la depleția fosfatului din organism și predispune la hipofosfatemie ulterioară în timpul perioadelor de reluare a alimentației, în special dacă se administrează doar glucoză i.v.

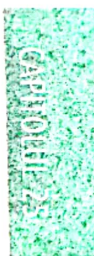
Hipofosfatemia cronică, de obicei, este o expresie a unei tulburări tubulare prelungite care implică o pierdere de fosfat. Activarea excesivă a receptorilor pentru PTH/PTHrP în tubul proximal, ca o consecință a hiperparatiroidiei primare sau secundare sau a sindromului hipercalcemic malign mediat de PTHrP (Cap. 27), constituie una dintre cele mai frecvente cauze de hipofosfatemie renală, mai ales din cauza prevalenței mari a deficitului de vitamină D la persoanele în vârstă. Exemple rare de tulburare genetică aparținând acestei categorii sunt hipercalcemia hipocalciurică familială și condrodistrofia Jansen (Cap. 27).

O serie de boli dobândite sau genetice duc la pierdere tubulară de fosfat independentă de PTH sau de PTHrP și asociază rahitism sau osteomalacie. În toate aceste afecțiuni

TABELUL 25-1

CAUZE DE HIPOFOSFATEMIE

- I. Reabsorbție redusă de fosfat la nivel tubular renal
  - A. Dependentă de PTH/PTHrP
    - 1. Hiperparatiroidism primar
    - 2. Hiperparatiroidism secundar
      - a. Rezistență/deficit de vitamină D
      - b. Lipsa aportului de calciu/malabsorbție
      - c. Sindromul Bartter
      - d. Hipercalciuria renală autozomal recesivă cu hipomagneziemie
    - 3. Hipercalcemie malignă PTHrP-dependentă
    - 4. Hipercalcemia hipocalciurică familială
  - B. Independentă de PTH/PTHrP
    - 1. Exces de FGF23 sau alte „fosfatonine"
      - a. Rahitism hipofosfatemic X-linkat (XLHR)
      - b. Hipofosfatemia autozomal recesivă (ARHP)
      - c. Rahitism hipofosfatemic autozomal dominant (ADHR)
      - d. Sindromul osteomalaciei induse tumoral (TIO)
      - e. Sindromul McCune-Albright (displazia fibroasă)
      - f. Sindromul nervului epidermic
    - 2. Boală renală intrinsecă
      - a. Sindromul Fanconi
      - b. Cistinoză
      - c. Boala Wilson
      - d. Mutații ale NaPi-2a sau NaPi-2c
    - 3. Alte boli sistemice
      - a. Diabet zaharat prost controlat
      - b. Alcoolism
      - c. Hiperaldosteronism
      - d. Hipomagneziemie
      - e. Amiloidoză
      - f. Sindrom hemolitic-uremic
      - g. Transplant renal sau rezecție hepatică parțială
      - h. Reîncălzire sau hipertermie indusă
    - 4. Medicamente sau toxine
      - a. Etanol
      - b. Acetazolamidă, alte diuretice
      - c. Estrogeni în doză mare sau glucocorticoizi
      - d. Metale grele (plumb, cadmiu)
      - e. Toluen, N-metil formamidă
      - f. Cisplatin, ifosfamidă, foscarnet, rapamicină
- II. Absorbție intestinală deficitară a fosfatului
  - A. Antiacide cu conținut de aluminiu
  - B. Sevalamer
- III. Treceri ale fosfatului extracelular în celule
  - A. Glucoză i.v.
  - B. Terapie cu insulină pentru hiperglicemia prelungită sau cetoacidoza diabetică
  - C. Catecolamine (epinefrină, dopamină, albuterol)
  - D. Alcaloză respiratorie acută
  - E. Sepsis cu germeni gram-negativi, sindrom de șoc toxic
  - F. Recuperare după înfometare sau acidoză
  - G. Proliferare celulară rapidă
    - 1. Criza blaștilor leucemici
    - 2. Eritropoietină intensivă, terapie cu alți factori de creștere
- IV. Formare accelerată de os
  - A. După paratiroidectomie
  - B. Tratament al deficitului de vitamină D, boala Paget
  - C. Metastaze osteoblastice



este prezentă hipofosfatemia; pierderea renală de fosfat, uneori acompaniată de aminoacidurie; niveluri scăzute de $1,25(OH)_2D$ în sânge; niveluri scăzute spre normal de calciu în ser și dovezi de mineralizare deficitară a cartilajului și a osului. Investigațiile desfășurate pentru aceste afecțiuni a dus la descoperirea hormonului FGF23, care reprezintă un reglator fiziologic important al metabolismului fosfatului. FGF23 scade reabsorbția de fosfat în tubul proximal și suprimă 1α-hidroxilaza responsabilă de sinteza de $1,25(OH)_2D$. FGF23 este sintetizat de către celulele liniei osteoblastelor, în special de osteocite. Dieta cu nivel mare de fosfat crește nivelul de FGF23, în timp ce dietele sărace în fosfat scad nivelul FGF23. Rahitismul hipofosfatemic autozomal dominant (ADHR) a fost prima afecțiune legată de anomaliile lui FGF23. ADHR rezultă din mutațiile activatoare în gena care codează FGF23. Cea mai frecventă cauză moștenită de hipofosfatemie este rahitismul hipofosfatemic X-linkat (XLHR), care apare din cauza mutațiilor inactivatoare în endopeptidaza *PHEX* (gena reglatoare a fosfatului cu omologi pentru endopeptidazele de pe cromozomul X), care se exprimă cel mai mult pe suprafața osteocitelor și a osteoblastelor mature. Pacienții cu XLH frecvent au niveluri crescute ale FGF23 și ablația genei *FGF23* inversează hipofosfatemia găsită la versiunea de la șoareci a XLH. Încă nu a fost elucidat mecanismul prin care inactivarea PHEX duce la niveluri crescute de FGF23. A treia afecțiune hipofosfatemică, osteomalacia indusă de tumori (TIO), este o boală dobândită în care tumorile, frecvent de origine mezenchimală și histologic benigne, secretă molecule care induc pierderea renală de fosfat. Sindromul hipofosfatemic dispare complet în decurs de ore sau zile după rezecția reușită a tumorii. Acest tip de tumori au un nivel mare de ARNm al FGF23, iar pacienții cu TIO prezintă frecvent niveluri crescute de FGF23 în sânge.

Boala Dent este o afecțiune recesivă X-linkată care apare prin intermediul mutațiilor inactivatoare ale CLCN5, un transportor de clorură prezent în endozomi și tubul proximal; manifestările includ hipercalciurie, hipofosfatemie și litiază renală recurentă. Pierderea de fosfat la nivel renal apare frecvent în cazul alcoolicilor și al pacienților cu diabet zaharat prost controlat, care, astfel, au risc crescut pentru hipofosfatemie iatrogenă când primesc tratament cu insulină, respectiv glucoză i.v. Diureticele și o serie de alte medicamente pot duce la o reabsorbție deficitară de fosfat la nivelul tubilor renali (Tabel 25-1).

În cazul pacienților spitalizați, hipofosfatemia apare frecvent din cauza redistribuției importante a fosfatului din LEC în celule. Terapia cu insulină în cazul cetoacidozei diabetice este prototipul acestui fenomen în care severitatea hipofosfatemiei este legată de gradul de extensie al depleției anterioare de fosfat și de alți electroliți (Cap. 19). Hipofosfatemia atinge, de obicei, un maximum la multe ore după inițierea terapiei cu insulină și este dificil de prezis din măsurătorile de bază ale fosfatului seric la momentul prezentării, când azotemia prerenală poate să mascheze depleția importantă de fosfat. Alți factori care pot contribui la o astfel de hipofosfatemie acută redistributivă sunt înfometarea în antecedente sau malnutriția, administrarea de glucoză i.v. fără alte nutrimente, nivel crescut de catecolamine în sânge (endogen sau exogen), alcaloză respiratorie și recuperarea după acidoza metabolică.

Hipopotasemia poate să fie trecătoare (pe parcurs de săptămâni sau luni) în timpul etapei de formare osoasă accelerată care urmează paratiroidectomiei pentru hiperparatiroidie severă primară sau în timpul tratamentului pentru deficitul de vitamină D sau boală Paget litică. Aceasta este de obicei mai proeminentă la pacienții al căror turnover osos preoperator a fost mare (de exemplu, nivel mare de fosfatază alcalină în ser). Metastazele osteoblastice pot duce, de asemenea, la un astfel de sindrom.

Tablou clinic și paraclinic

Manifestările clinice ale hipofosfatemiei reflectă un defect generalizat în metabolismul energetic din cauza depleției de ATP, o trecere de la fosforilarea oxidativă la glicoliză și disfuncție de țesut sau de organ asociată. Hipofosfatemia acută, severă, apare în principal sau exclusiv la pacienții spitalizați pentru boli severe sau pentru afecțiuni din sfera chirurgicală și cu deficit preexistent de fosfat cauzat de pierderile excesive urinare, malabsorbția severă sau de malnutriție. Hipofosfatemia cronică tinde să fie mai puțin severă, cu un tablou clinic dominat de acuze musculoscheletice precum dureri osoase, osteomalacie, pseudofracturi și slăbire a musculaturii proximale sau, la copii, rahitism și statură mică.

Manifestările neuromusculare ale hipofosfatemiei severe sunt variabile, dar pot include slăbiciune musculară, letargie, confuzie, dezorientare, halucinații, dizartrie, disfagie, paralizie de oculomotor, anizocorie, nistagmus, ataxie, tremor cerebelos, balism, hiporeflexie, incontinență sfincteriană, deficite senzoriale distale, parestezii, hiperestezii, paralizii ascendente generalizate sau de tip Guillain-Barré, convulsii, comă sau chiar deces. Sechelele importante, paralizia, confuzia și convulsiile apar numai la concentrații ale fosfatului < 0,25 mmol/L (< 0,8 mg/dL). În timpul hipofosfatemiei rapid progresive poate apărea rabdomioliză. Diagnosticul de rabdomioliză indusă de hipofosfatemie ar putea fi neglijat, deoarece până la 30% dintre pacienții cu hipofosfatemie acută (< 0,7 m*M*) au niveluri de creatin-fosfokinază care ating vârfuri la 1 sau 2 zile după nivelul scăzut al fosfatului seric, când eliberarea de fosfat din miocite poate să fi dus la o normalizare a nivelurilor circulante ale acestuia.

Insuficiența respiratorie și disfuncția cardiacă, care sunt reversibile la tratamentul cu fosfat, pot apărea la niveluri serice de 0,5-0,5 mmol/L (1,5-2,5 mg/dL). Pot apărea defecte tubulare renale, printre care acidoza tubulară, glicozuria și reabsorbție deficitară de sodiu și calciu. Anomaliile hematologice se corelează cu reducerea de ATP și 2,3-difosfoglicerat intracelulare și pot include microsferocitoză eritrocitară și hemoliză; disociere afectată a oxihemoglobinei; chemotaxie leucocitară defectuoasă, fagocitoză și distrugerea bacteriilor și disfuncție plachetară cu hemoragie gastrointestinală spontană.

TRATAMENT Hipofosfatemie

Hipofosfatemia severă [< 0,75 mmol/L (< 2 mg/dL)], mai ales în timpul depleției de fosfat, constituie o tulburare electrolitică periculoasă, care trebuie corectată rapid. Din păcate, deficitul cumulat de fosfat din organism nu poate fi estimat exact după nivelul circulant de fosfat, iar terapia trebuie făcută empiric. Pragul pentru terapia i.v. cu fosfat și dozele administrate ar trebui să reflecte luarea în considerație a funcției renale, gradul de severitate probabilă și durata depleției de fosfat, precum și prezența și severitatea simptomelor caracteristice hipofosfatemiei. La adulți, fosfatul poate fi administrat în condiții de siguranță i.v. ca un amestec neutru de săruri de sodiu și fosfat de potasiu în doze inițiale de 0,2-0,8 mmol/kg de fosfor elemental pe parcursul a 6 ore (de exemplu, 10-50 mmol în 6 ore), cu doze > 20 mmol/6 ore rezervate celor cu niveluri serice < 0,5 mmol/L (1,5 mg/dL) și funcție renală normală. O abordare terapeutică recomandată este prezentată în **Tabelul 25-2**. Nivelurile serice de fosfat și de calciu trebuie monitorizate atent (la fiecare 6-12 ore) pe parcursul tratamentului. Este necesară evitarea unui produs seric calciu-fosfor > 50 pentru a reduce riscul calcificărilor heterotopice. Hipocalcemia, dacă este prezentă, se corectează înaintea administrării i.v. de fosfat. Hipopotasemia mai puțin severă [0,5-0,8 mmol/L (1,5-2,5 mg/dL)] poate fi tratată cu fosfat oral în doze divizate de 750-2 000 mg/zi ca fosfor elemental; dozele mai mari pot determina inflamație și diaree.

Managementul hipofosfatemiei cronice necesită cunoașterea etiologiei afecțiunii. Hipopotasemia legată de hiperparatiroidismul secundar deficitului de vitamină D răspunde, în majoritatea cazurilor, la tratament doar cu vitamină D și calciu. XLHR, ADHR, TIO și afecțiunile renale tubulare înrudite se tratează cu doze orale divizate de fosfat, frecvent și cu supliment de calciu și de $1,25(OH)_2D$ pentru a face un bypass al blocajului în secreția renală de $1,25(OH)_2D$ și pentru a preveni hiperparatiroidismul secundar determinat de supresia nivelurilor de calciu din LEC. Diureticele tiazidice pot fi utilizate pentru prevenția nefrocalcinozei la pacienții care primesc acest tratament. Normalizarea completă a hipofosfatemiei de obicei nu este posibilă în aceste condiții. Terapia optimă pentru TIO este extirparea tumorii, care poate fi localizată prin intermediul investigațiilor radiologice scheletale sau al scanării osoase (majoritatea lor sunt localizate la nivel osos) sau prin scanare cu radionuclizi folosind sestamibi sau octreotid. Tratamentul eficient cu octreotid în cazul hipofosfatemiei induse de TIO a fost raportat la un număr mic de pacienți.

HIPERFOSFATEMIA

Etiologie

Când rata de filtrare glomerulară (RFG) și cantitatea de fosfat filtrată glomerular sunt normale, nivelul seric al fosfatului este controlat prin ajustarea ratei de reabsorbție a acestuia la nivelul cotransportorilor NaPi-2 din tubul proximal. Principalii reglatori hormonali ai activității NaPi-2 sunt PTH și FGF23. Hiperfosfatemia, definită la adulți drept o concentrație de fosfat seric à jeun > 1,8 mmol/L (5,5 mg/dL), apare, de obicei, în condițiile unei afectări a filtrării glomerulare, ale hipoparatiroidiei, trecerii excesive a fosfatului în LEC (din os, intestin sau terapie parenterală cu fosfat) sau în condițiile unei combinații a acestor factori (**Tabel 25-3**). Limita superioară a normalului concentrației fosfatului seric este mai mare la copii și nou-născuți [2,4 mmol/L (7 mg/dL)]. Este util diagnosticul diferențial dintre hiperfosfatemia secundară excreției deficitare de fosfat

TABELUL 25-2

TERAPIA INTRAVENOASĂ PENTRU HIPOFOSFATEMIE

Se iau în considerare

Severitatea probabilă a depleției de fosfat
Administrarea concomitentă de glucoză parenteral
Prezența complicațiilor hipofosfatemiei: neuromusculare, cardiopulmonare sau hematologice
Funcția renală [se reduce doza cu 50% când creatinina serică este > 220 μmol/L (> 2,5mg/dL)]
Nivel al calciului seric (se corectează întâi hipocalcemia: se reduce doza la 50% în hipercalcemie)

Recomandări

FOSFOR SERIC, m*M* (mg/dL)	RATA DE PERFUZIE, mmol/oră	DURATA, ore	TOTALUL ADMINISTRĂRII, mmol
<0,8 (<2,5)	2	6	12
<0,5 (<1,5)	4	6	24
<0,3 (<1)	8	6	48

Notă: ratele afișate sunt calculate la un individ de 70 de kg; nivelurile calciului seric și ale fosforului trebuie măsurate la fiecare 6-12 ore în timpul terapiei; perfuziile pot fi repetate pentru a atinge niveluri stabile ale fosforului seric > 0,8 mmol/L (> 2,5 mg/dL); majoritatea formulelor valabile în Statele Unite furnizează 3 mmol/mL de sodiu sau fosfat de potasiu.

la nivel renal și hiperfosfatemia secundară trecerii excesive a fosfatului în LEC (Tabel 25-3).

În insuficiența renală cronică ratele reduse ale RFG duc la retenție de fosfat. Hiperpotasemia, la rândul său, afectează suplimentar secreția renală de $1,25(OH)_2D$ și stimulează secreția de PTH și hipertrofia atât direct, cât și indirect (prin scăderea nivelurilor de calciu ionizat din sânge). Astfel, hiperfosfatemia reprezintă o cauză majoră de hiperparatiroidism secundar, de insuficiență renală și trebuie investigată cât mai curând în cursul bolii (Cap. 27).

Hipoparatiroidia duce la hiperfosfatemie prin creșterea expresiei cotransportorilor NaPi-2 de la nivelul tubului proximal. Hipoparatiroidia, sau supresia paratiroidiană, are numeroase cauze potențiale, printre care și boala autoimună; absența țesutului paratiroidian funcțional de cauză chirurgicală, din cauza afectării dezvoltării sau a iradierii; intoxicație cu vitamina D sau alte cauze de hipercalcemie PTH-independentă; rezistență celulară la PTH (pseudohipoparatiroidism sau hipomagneziemie); boli infiltrative, precum boala Wilson și hemocromatoza și secreție scăzută de PTH cauzată de hipermagneziemie, hipomagneziemie severă sau mutații activatoare ale CaSR. Hipocalcemia poate contribui direct la afectarea clearance-ului fosfatului, deoarece perfuziile cu calciu pot duce la hiperfosfaturie la subiecții cu hipoparatiroidie. Reabsorbția tubulară crescută de fosfat mai poate apărea în acromegalie, în timpul administrării de heparină și în calcinoză tumorală. Calcinoza tumorală este cauzată de un grup rar de anomalii genetice în care gena *FGF23* este inactivată direct sau FGF23 este prelucrat într-un mod care duce la niveluri scăzute de FGF23 din sânge. Un sindrom asemănător rezultă din rezistența la FGF23 din cauza mutațiilor inactivatoare ale coreceptorului Klotho a lui FGF23. Aceste anomalii determină niveluri crescute de $1,25(OH)_2D$ în ser, supresie paratiroidiană, absorbție intestinală crescută și hiperostoză focală cu osificări mari, lobulate, heterotopice, periarticulare (în special la umăr și la șold) și se însoțesc de hiperfosfatemie. În unele forme de calcinoză tumorală nivelurile serice ale fosforului sunt normale.

Când cantități mari de fosfat trec rapid în LEC, hiperfosfatemia poate să apară chiar dacă funcția renală este normală. Exemplele includ terapia exagerată cu fosfat i.v. , administrare orală sau rectală de laxative sau de clisme care conțin cantități mari de fosfat (în special în cazul copiilor), leziuni extinse sau necroză a țesuturilor moi (traumatisme prin zdrobire, rabdomioliză, hipertermie, hepatită fulminantă, chimioterapie citotoxică), anemie hemolitică importantă și variații mari transcelulare ale fosfatului, induse de acidoza severă metabolică sau respiratorie.

TABELUL 25-3

CAUZELE HIPERFOSFATEMIEI

I. Excreție alterată de fosfat la nivel renal
  A. Insuficiență renală
  B. Hipoparatiroidism
    1. Evolutiv
    2. Autoimun
    3. După intervenții chirurgicale la nivelul gâtului sau iradiere
    4. Mutații activatoare ale receptorului sensibil la calciu
  C. Supresie paratiroidiană
    1. Hipercalcemie paratiroid-independentă
      a. Intoxicație cu vitamina D sau cu vitamina A
      b. Sarcoidoză, alte boli granulomatoase
      c. Imobilizare, metastaze osteolitice
      d. Sindrom lapte-alcalin
    2. Hipermagneziemie sau hipomagneziemie severă
  D. Pseudohipoparatiroidism
  E. Acromegalie
  F. Calcinoză tumorală
  G. Terapie cu heparină
II. Treceri masive ale fosfatului în compartimentul extracelular
  A. Administrare rapidă de fosfat exogen (i.v., oral, rectal)
  B. Leziune extensivă celulară sau necroză
    1. Leziuni prin zdrobire
    2. Rabdomioliză
    3. Hipertermie
    4. Hepatită fulminantă
    5. Terapie citotoxică
    6. Anemie hemolitică severă
  C. Variații transcelulare ale fosfatului
    1. Acidoză metabolică
    2. Acidoză respiratorie

Tablou clinic

Răsunetul clinic al hiperfosfatemiei acute, severe, se datorează mai ales formării extensive de fosfat de calciu care precipită, rezultând, astfel, hipocalcemia. Astfel pot apărea tetania, convulsiile, nefrocalcinoza accelerată (cu insuficiență renală, hiperkaliemie, hiperuricemie și acidoză metabolică) și calcificările pulmonare sau cardiace (inclusiv bloc instalat acut). Gravitatea acestor complicații este influențată de creșterile fosfatului seric, care poate ajunge la concentrații de 7 mmol/L (20 mg/dL) în cazul leziunilor extinse de țesut moale sau în sindromul de liză tumorală.

TRATAMENT Hiperfosfatemie

Opțiunile terapeutice pentru hiperfosfatemia severă sunt limitate. Expansiunea volemică poate îmbunătăți clearance-ul renal de fosfat. Antiacidele de tip hidroxid de aluminiu sau sevalamerul pot fi utile în limitarea absorbției sau în chelarea sărurilor de fosfat dăunătoare de la nivelul intestinului. Hemodializa este cea mai eficientă strategie terapeutică și ar trebui luată în considerare în stadiile inițiale ale hiperfosfatemiei severe, mai ales în eventualitatea instalării insuficienței renale și a hipocalcemiei simptomatice.

METABOLISMUL MAGNEZIULUI

Magneziul este cationul divalent principal al spațiului intracelular. Concentrațiile normale de magneziu și de calciu extracelulare sunt cruciale pentru activitatea neuromusculară normală. Magneziul intracelular formează un complex esențial cu ATP și este un cofactor important pentru o paletă largă de enzime, transportori și acizi nucleici necesari funcționării normale a celulei, replicare și metabolism energetic. Concentrația magneziului în ser este menținută la valori de 0,7-1 mmol/L (1,5-2 meq/L; 1,7-2,4 mg/dL), dintre care 30% este legat de proteine și încă 15% este în complexe largi cu fosfatul și cu alți anioni. O jumătate din cele 25 g (1 000 mmol) de magneziu total se află în os, doar o jumătate din această cantitate fiind insolubilă în componenta minerală. Aproape tot magneziul extrascheletal este în celule, unde concentrația totală este 5 m*M*, 95% din el fiind legat de proteine sau de alte macromolecule. Deoarece doar 1% din magneziul din organism este în LEC, nivelul magneziului seric poate să nu reflecte exact magneziul total depozitat în organism.

Aportul de magneziu din alimentație variază între 6 și 15 mmol/zi (140-360 mg/zi), din care 30-40% se absorb mai ales în jejun și ileon. Eficiența absorbției intestinale a magneziului este stimulată de 1,25$(OH)_2$D și poate ajunge până la 70% în timpul deprivării de magneziu. Excreția urinară de magneziu în mod normal echivalează absorbția intestinală și este de aproximativ 4 mmol/zi (100 mg/zi). Concentrația magneziului seric se reglează mai ales prin controlarea reabsorbției renale de magneziu. Doar 20% din magneziul filtrat se reabsoarbe în tubul proximal, în timp ce 60% se reabsoarbe în cTAL și încă 5-10% în DCT. Reabsorbția magneziului în cTAL se face printr-un mecanism paracelular care necesită atât un potențial pozitiv luminal, creat de reabsorbția NaCl, cât și prin proteine de joncțiune strânsă codate de membri ai familiei de gene Claudin. Reabsorbția magneziului în cTAL este crescută de PTH și inhibată de hipercalcemie sau hipermagneziemie, amândouă activând CaSR în acest segment al nefronului.

HIPOMAGNEZIEMIA

Etiologie

Hipomagneziemia semnifică, de obicei, depleția substanțială a depozitelor de magneziu ale organismului (0,5-1 mmol/kg). Hipomagneziemia poate apărea după malabsorbție intestinală; vărsături prelungite, diaree, drenaj intestinal; reabsorbție tubulară de magneziu deficitară; sau treceri rapide ale magneziului din LEC în celule, os sau spații terțe (Tabel 25-4). Deficitul de aport de magneziu apare rar, excepție făcând alcoolicii. A fost descrisă o afecțiune genetică rară care duce la malabsorbție intestinală selectivă a magneziului (hipomagneziemia primară infantilă). Altă boală rară moștenită (hipomagneziemia cu hipocalcemie secundară) apare ca urmare a mutațiilor în gena codificatoare TRPM6, o proteină care, împreună cu TRPM7, formează un canal important pentru transportul magneziului atât la nivel intestinal, cât și tubular distal. Cazurile de malabsorbție, care frecvent asociază deficit de vitamină D, pot să scadă drastic absorbția magneziului și pot produce hipomagneziemie, deși apar mecanismele compensatorii de hiperparatiroidism secundar, hipocalcemie și hipomagneziemie, care încearcă să crească reabsorbția magneziului în cTAL. Diareea sau lichidele drenate din afecțiunile chirurgicale pot să conțină ≥ 5 mmol/L de magneziu.

A fost descrisă o serie de sindroame genetice care determină pierdere de magneziu, printre care și mutațiile inactivatoare ale genelor care codează co-transportorul NaCl din DCT (sindromul Gitelman), proteinele necesare transportorului Na-K-2Cl din cTAL(sindromul Bartter), paracellin-1 (hipomagneziemie renală autozomal recesivă care asociază hipercalciurie), o subunitate γ a ATP-azei Na^+,K^+ din DCT (hipomagneziemie renală autozomal dominantă cu hipocalciurie) și o genă mitocondrială ADN care codează ARNt mitocondrial. Expansiunea LEC, hipercalcemia și depleția severă de fosfat pot afecta reabsorbția magneziului, la fel cum o pot scădea și diversele leziuni renale, inclusiv cele datorate unor medicamente precum cisplatin, ciclosporina, aminoglicozidele și pentamidinele, dar și cetuximabul, anticorpul inhibitor de receptor EGF (Tabel 25-4). O concentrație crescută de etanol afectează direct reabsorbția tubulară a magneziului, iar glicozuria persistentă cu diureză osmotică duce la pierdere de magneziu și contribuie probabil la frecvența mare de apariție a hipomagneziemiei la pacienții care nu își controlează bine diabetul. Depleția de magneziu este agravată de acidoza metabolică care duce, de asemenea, și la pierderi intracelulare.

Hipomagneziemia secundară trecerii rapide a magneziului din LEC în compartimentul celular poate să apară în timpul recuperării după cetoacidoza diabetică, înfometare sau acidoză respiratorie. Trecerile mai puțin acute pot apărea în timpul formării rapide a osului postparatiroidectomie, cu tratamentul deficitului de vitamină D sau cu metastaze osteoblastice. Cantități mari de magneziu se pot pierde în pancreatita acută, arsuri extinse, transpirații severe și prelungite și în timpul sarcinii și al alăptării.

Tablou clinic și paraclinic

Hipomagneziemia poate duce la alterări generalizate ale funcției neuromusculare, cu apariția tetaniei, tremorului, convulsiilor, slăbiciunii musculare, ataxiei, nistagmusului, vertijului, apatiei, depresiei, iritabilității, delirului și a psihozei. Pacienții sunt, de obicei, asimptomatici la concentrațiile serice ale magneziului > 0.5 mmol/L (1 meq/L; 1,2 mg/dL), deși severitatea simptomelor poate să nu se coreleze cu nivelurile magneziului seric. Pot apărea aritmii cardiace: tahicardie sinusală, alte tahicardii supraventriculare și aritmii ventriculare. ECG-ul poate evidenția prelungirea intervalelor PR sau QT, aplatizarea

TABELUL 25-4

CAUZELE HIPOMAGNEZIEMIEI

I. Absorbție deficitară intestinală
  A. Hipomagneziemie cu hipocalcemie secundară (mutații ale TRPM6)
  B. Sindroame de malabsorbție
  C. Deficit de vitamină D
II. Pierderi intestinale crescute
  A. Vărsături/diaree prelungite
  B. Pierderi intestinale, fistule
III. Reabsorbție tubulară renală deficitară
  A. Sindroame genetice care pierd magneziu
    1. Sindrom Gitelman
    2. Sindrom Bartter
    3. Mutații Claudin 16 sau 19
    4. Mutații ale subunității γ a ATPazei Na+, K+ (FXYD2)
    5. Autozomal dominant, cu masă osoasă scăzută
  B. Boli renale dobândite
    1. Boală tubulointerstițială
    2. Postobstrucție, NTA (faza diuretică)
    3. Transplant renal
  C. Medicamente și toxine
    1. Etanol
    2. Diuretice (de ansă, tiazide, osmotice)
    3. Cisplatin
    4. Pentamidină, foscarnet
    5. Ciclosporine
    6. Aminoglicozide, amfotericină B
    7. Cetuximab
  D. Altele
    1. Expansiunea volumului de fluid extracelular
    2. Hiperaldosteronism
    3. SIADH
    4. Diabet zaharat
    5. Hipercalcemie
    6. Depleția de fosfat
    7. Acidoză metabolică
    8. Hipertiroidism
IV. Treceri rapide din fluidul extracelular
  A. Redistribuție intracelulară
    1. Recuperare după cetoacidoză diabetică
    2. Sindromul de reperfuzie
    3. Corectarea acidozei respiratorii
    4. Catecolamine
  B. Formare accelerată de os
    1. Postparatiroidectomie
    2. Tratamentul deficitului de vitamină D
    3. Metastaze osteoblastice
  C. Altele
    1. Pancreatită, arsuri, transpirații excesive
    2. Sarcină (al treilea trimestru) și alăptare

Abrevieri: NTA, necroză tubulară acută; SIADH, sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic.

sau inversarea undei T și subdenivelare de ST. Sensibilitatea la toxicitatea cu digitală poate fi îmbunătățită.

Printre alte anomalii ale electroliților, asociate adesea cu hipomagneziemie, menționăm hipocalcemia (cu hipocalciurie) și hipokaliemia, care pot să se corecteze greu dacă nu se administrează și magneziu. Hipocalcemia poate fi un rezultat concomitent al deficitului de vitamină D, deși hipomagneziemia poate duce la sinteză micșorată de 1,25$(OH)_2$D, rezistență celulară la PTH și, la niveluri foarte mici ale magneziului seric [< 0,4 mmol/L (< 0,8 meq/L; < 1 mg/dL)], la un deficit în secreția de PTH; aceste anomalii sunt reversibile la terapie.

TRATAMENT Hipomagneziemie

Hipomagneziemia ușoară, asimptomatică, se poate trata cu săruri orale de magneziu [$MgCl_2$, MgO, $Mg(OH)_2$] în doze divizate totalizând 20-30 mmol/zi (40-60 meq/zi). Diareea poate să apară la doze mai mari. Hipomagneziemia severă se tratează parenteral, preferabil cu $MgCl_2$ i.v., care se poate administra în siguranță ca perfuzie totală de 50 mmol/zi (100 meq Mg^{2+}/zi) dacă funcția renală este normală. Dacă se reduce RFG, rata perfuziei trebuie redusă cu 50-75%. Se descurajează folosirea $MgSO_4$ i.m.; aceste injecții sunt dureroase și aduc o cantitate mică de magneziu (2 mL de $MgSO_4$ 50% aduc doar 4 mmol). $MgSO_4$ se poate administra i.v. în locul $MgCl_2$, deși anionii de sulfat pot lega calciul din ser și din urină, agravând hipocalcemia. Magneziul seric trebuie monitorizat la intervale de 12-24 ore în timpul terapiei, care poate continua timp de câteva zile din cauza alterărilor conservării magneziului la nivel renal (doar 50-70% din doza zilnică de magneziu i.v. este reținută) și a recuperării întârziate a deficitelor intracelulare, care pot ajunge până la 1-1.5 mmol/kg (2-3 meq/kg).

Este important de luat în considerare nevoia de supliment cu calciu, potasiu și fosfat la pacienții cu hipomagneziemie. Deficitul de vitamină D coexistă frecvent și trebuie tratat cu vitamină D sau 25(OH)D pe cale orală sau parenterală [dar nu cu 1,25$(OH)_2$D, care poate afecta reabsorbția tubulară a magneziului, probabil prin supresia PTH-ului]. În cazul pacienților cu hipomagneziemie severă care asociază hipocalcemie și hipofosfatemie, administrarea magneziului i.v. singur poate înrăutăți hipofosfatemia, provocând simptome neuromusculare sau rabdomioliză, din cauza stimulării rapide a secreției

de PTH. Această posibilitate se evită prin administrarea concomitentă de calciu și magneziu.

HIPERMAGNEZIEMIA

Etiologie

Hipermagneziemia apare rar în absența insuficienței renale, deoarece rinichiul sănătos poate excreta cantități mari de magneziu (250 mmol/zi). Hipermagneziemia ușoară cauzată de reabsorbția excesivă în cTAL apare la pacienții cu hipercalcemie hipocalciurică familială, cu mutații ale receptorului pentru calciu, și a fost descrisă la unele cazuri de insuficiență adrenală, hipotiroidie sau hipotermie. Expunerea la cantități mari de magneziu exogen, de obicei prin intermediul tractului gastrointestinal, poate depăși cantitatea excretorie a rinichiului și duce la hipermagneziemie amenințătoare de viață (Tabel 25-5). Un exemplu remarcabil este retenția prelungită chiar și a cantităților obișnuite de purgative care conțin magneziu, ce se administrează pacienților cu ileus intestinal, obstrucție sau perforație. Leziunea sau necroza extinsă a țesutului moale poate transfera cantități mari de magneziu în LEC la pacienții care au suferit traume, șoc, sepsis, stop cardiac sau arsuri severe.

Tablou clinic și paraclinic

Cele mai proeminente manifestări clinice ale hipermagneziemiei sunt vasodilatația și blocada neuromusculară, care pot apărea la concentrații serice ale magneziului > 2 mmol/L (> 4 meq/L; > 4,8 mg/dL). Hipotensiunea refractară la vasopresoare sau la expansiune volemică poate fi un semn precoce. Greața, letargia și slăbiciunea pot avansa către insuficiență respiratorie, paralizie și comă, cu reflexe tendinoase hipoactive la concentrații serice ale magneziului > 4 mmol/L. Alte simptome pot fi: hipomotilitatea gastrointestinală sau ileusul; flush facial; dilatarea pupilei; bradicardie paradoxală; prelungirea intervalelor PR, QRS și QT; bloc cardiac; și, la un nivel seric al magneziului seric de aproximativ 10 mmol/L, asistolie.

Hipermagneziemia, prin intermediul CaSR, duce la hipocalcemie și hipercalciurie atât din cauza supresiei paratiroidiene, cât și a reabsorbției scăzute de calciu la nivelul cTAL.

TRATAMENT Hipermagneziemie

Tratarea cu succes a hipermagneziemiei implică, de obicei, identificarea și întreruperea sursei de magneziu și întrebuințarea măsurilor de creștere a clearance-ului magneziului din LEC. Folosirea laxativelor și a clismelor fără conținut de magneziu poate ajuta la eliminarea magneziului din tractul gastrointestinal. Trebuie încercată hidratarea i.v. viguroasă, dacă se poate aplica. Hemodializa este eficientă și poate fi necesară la pacienții cu insuficiență renală semnificativă. Calciul, administrat i.v. în doze de 100-200 mg pe parcursul a 1-2 ore, s-a dovedit a îmbunătăți temporar semnele și simptomele hipermagneziemiei.

TABELUL 25-5

CAUZELE HIPERMAGNEZIEMIEI

I. Aport excesiv de magneziu
   A. Laxative, iriganți urologici
   B. Administrare parenterală de magneziu
II. Mobilizare rapidă din țesuturile moi
   A. Traumatisme, șoc, sepsis
   B. Stop cardiac
   C. Arsuri
III. Excreție defectuoasă de magneziu
   A. Insuficiență renală
   B. Hipercalcemie hipocalciurică familială
IV. Altele
   A. Insuficiență adrenală
   B. Hipotiroidism
   C. Hipotermie

VITAMINA D

SINTEZĂ ȘI METABOLISM

1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] este hormonul steroidian major implicat în reglarea homeostaziei ionilor minerali. Vitamina D și metaboliții săi sunt, mai degrabă, hormoni și precursori de hormoni decât vitamine, din moment ce în cadrul biologic potrivit se pot sintetiza endogen (Fig. 25-4). Ca răspuns la acțiunea radiațiilor ultraviolete pe piele, un clivaj fotochimic duce la formarea de vitamină D din 7-dehidrocolesterol. Producția cutanată de vitamină D este scăzută de melanină și de substanțele cu factor de protecție solară mare, care reduc în mod eficient penetrarea pielii de radiațiile ultraviolete. Creșterea folosirii de creme cu protecție solară în America de Nord și în Europa de Vest și reducerea expunerii la soare a populației globale în ultimele decenii au dus la creșterea suportului oferit de sursele de vitamină D din alimentație. În Statele Unite și în Canada, aceste surse sunt constituite majoritar din produse pe bază de cereale fortificate și de lapte, în plus la uleiurile de pește și la gălbenușul de ou. Vitamina D din sursele vegetale este sub forma D_2, în vreme ce forma animală este vitamina D_3. Aceste două forme au activitate biologică echivalentă și sunt activate la fel de bine de hidroxilazele vitaminei D din organismul uman. Vitamina D intră în circulație, indiferent dacă este absorbită intestinal sau sintetizată cutanat, legată de proteina de legare a vitaminei D, o α-globulină sintetizată hepatic. Vitamina D va fi 25-hidroxilată ulterior în ficat de enzimele citocrom P450-like din mitocondrii și microzomi. Activitatea acestei hidroxilaze nu este reglată strict și metabolitul rezultant,

25-hidroxivitamina D [25(OH)D], este forma majoră de circulare și stocare a vitaminei D. Aproximativ 88% din 25(OH)D circulă legat de proteina de legare a vitaminei D, 0,03% este liber și restul circulă legat de albumină. Timpul de înjumătățire al 25(OH)D este de aproximativ două sau trei săptămâni; cu toate acestea, este micșorat puternic când nivelurile de proteine care leagă vitamina D sunt reduse, la fel cum poate apărea odată cu pierderile urinare mari din sindromul nefrotic.

Cea de-a doua hidroxilare, necesară formării hormonului matur, are loc în rinichi (Fig. 25-5). 1α-hidroxilaza 25-hidroxivitaminei D este o oxidază cu funcție mixtă citocrom P450-like atent reglată, exprimată în tubul contort proximal renal. PTH și hipofosfatemia sunt inductori majori ai enzimei microzomale, în timp ce calciul, FGF23 și produsul enzimei, $1,25(OH)_2D$, o reprimă. 1α hidroxilaza

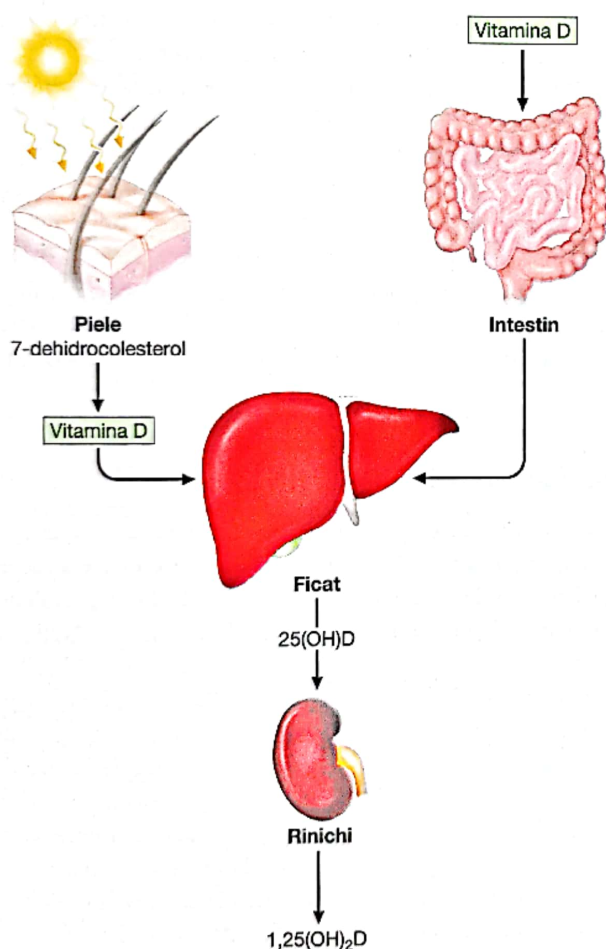


FIGURA 25-4
Sinteza și activarea vitaminei D. Vitamina D este sintetizată în piele ca răspuns la radiațiile ultraviolete și este, de asemenea, absorbită din alimente. După aceea este transportată la ficat unde suferă 25-hidroxilarea. Acest metabolit este forma majoră circulantă a vitaminei D. Etapa finală în activarea hormonului, 1α-hidroxilarea, se face la nivel renal.

25-hidroxivitaminei D este prezentă și în keratinocitele epidermului, dar producția de $1,25(OH)_2D$ a keratinocitelor nu contribuie la nivelurile circulante ale acestui hormon. În afara faptului că este prezent în stratul trofoblastic al placentei, 1α-hidroxilaza este produsă de macrofagele asociate granuloamelor și limfoamelor. În aceste cazuri, activitatea enzimei este indusă de interferonul γ și TNF-α, dar nu este reglată de calciu sau de $1,25(OH)_2D$; astfel,hipercalcemia, asociată cu niveluri crescute de $1,25(OH)_2D$, poate fi observată. Tratamentul hipercalcemiei asociate sarcoidozei cu glucocorticoizi, ketoconazol sau clorochină reduce producția de $1,25(OH)_2D$ și scade în mod eficient calciul seric. În contrast, nu s-a demonstrat că clorochina reduce nivelurile crescute de $1,25(OH)_2D$ la pacienții cu limfoame.

Calea principală de inactivare a metaboliților vitaminei D este o hidroxilare suplimentară făcută de 24-hidroxilaza vitaminei D, o enzimă exprimată în majoritatea țesuturilor. $1,25(OH)_2D$ este principalul inductor al acestei enzime; astfel, acest hormon își promovează propria inactivare, limitându-și, astfel, efectele biologice. Metaboliții polari ai $1,25(OH)_2D$ sunt secretați în bilă și reabsorbiți în circulația enterohepatică. Afectarea acestei reabsorbții, care apare în boli ale ileonului terminal, duce la o pierdere accelerată a metaboliților vitaminei D.

ACȚIUNILE $1,25(OH)_2D$

Efectele biologice ale $1,25(OH)_2D$ sunt exprimate prin legarea de un membru al superfamiliei de receptori nucleari, receptorul vitaminei D (VDR). Acest receptor face parte din superfamilia care include receptorii hormonilor tiroidieni, receptorii retinoizi și receptorii activați ai proliferării peroxizomului; cu toate acestea, în contrast cu ceilalți membri ai acestei subfamilii, doar o formă VDR a fost izolată. VDR se leagă de secvențe ADN țintă sub forma unui heterodimer cu receptor X retinoid, recrutând o serie de coactivatori care modifică cromatina și apropie VDR de aparatul transcripițional bazal, rezultând în inducerea expresiei genice țintă. Mecanismul inhibiției transcripționale realizat de VDR variază în funcție de gena țintă, dar a fost dovedit să implice fie interferența cu acțiunea de activare a factorilor de transcripție, fie cu recrutarea de proteine noi în complexul VDR, rezultând inhibarea transcrierii.

Afinitatea VDR pentru $1,25(OH)_2D$ este aproximativ de trei ori mai mare decât pentru alți metaboliți ai vitaminei D. În circumstanțe normale, fiziologice, acești metaboliți nu stimulează acțiunile dependente de receptor. Totuși, în stadiile de intoxicație cu vitamină D, nivelurile semnificativ crescute de 25(OH)D pot duce la hipercalcemie prin interacțiunea directă cu VDR și prin deplasarea $1,25(OH)_2D$ de pe proteina de legare a vitaminei D, rezultând o creștere a biodisponibilității hormonului activ.

VDR este exprimat pe o gamă largă de celule și țesuturi. Acțiunile moleculare ale $1,25(OH)_2D$ au fost studiate cel mai mult în țesuturile implicate în reglarea homeostaziei

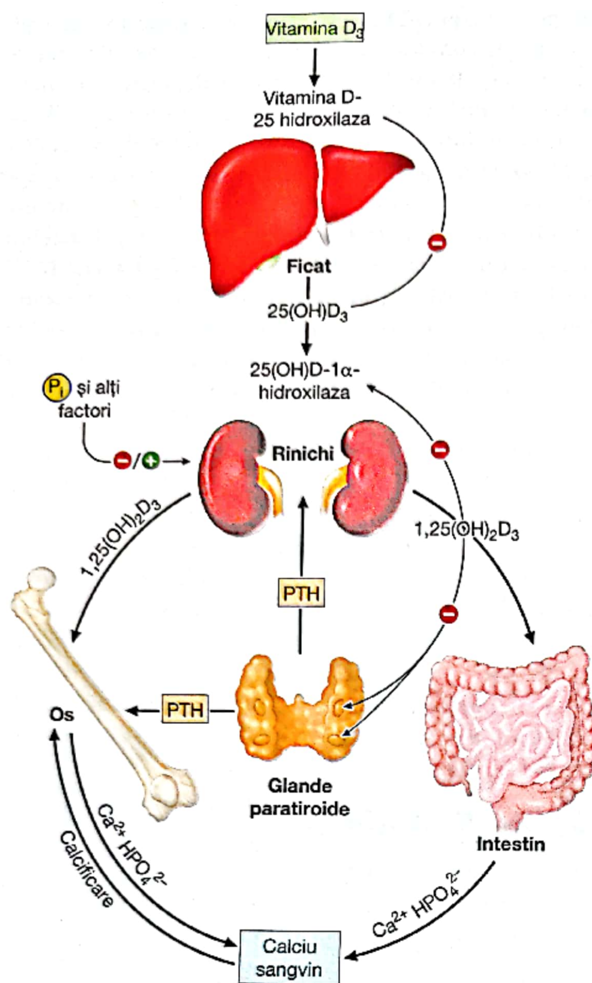


FIGURA 25-5

Reprezentare schematică a buclei de control hormonal pentru metabolismul și funcția vitaminei D. Reducerea nivelului seric al calciului sub aproximativ 2,2 mmol/L (8,8 mg/dL) duce la o secreție proporțional crescută a hormonului paratiroidian (PTH) și, astfel, mobilizează calciul suplimentar din os. PTH promovează sinteza de 1,25(OH)$_2$D din rinichi, care, la rândul ei, stimulează mobilizarea calciului din os și intestine și reglează sinteza de PTH prin feedback negativ.

ionilor minerali. Acest hormon este un inductor major al calbindinei 9K, o proteină intestinală de legare a calciului, despre care se crede că joacă un rol important în transportul activ al calciului în enterocit. Cei doi transportori majori de calciu exprimați de epiteliul intestinal, TRPV5 și TRPV6 (receptori tranzitorii potențiali vaniloizi), răspund, de asemenea, la vitamina D. Prin inducerea expresiei acestor gene și a altora în intestinul subțire, 1,25(OH)$_2$D crește eficiența absorbției de calciu la nivel intestinal și au fost demonstrate diverse acțiuni ale acesteia în schelet. VDR este prezentă în osteoblaste și reglează expresia unor gene din aceste celule. Aceste gene includ proteinele matricei osoase osteocalcina și osteopontina, care suferă o up-reglare de către 1,25(OH)$_2$D, în plus la colagenul tip I, care este inhibat transcripțional de 1,25(OH)$_2$D. Atât 1,25(OH)$_2$D, cât și PTH induc expresia ligandului RANK, care promovează diferențierea osteoclastelor și le crește activitatea prin legarea de RANK de pe progenitorii osteoclastelor și de pe osteoclastele mature. Acesta este mecanismul prin care 1,25(OH)$_2$D face resorbție osoasă. Cu toate acestea, trăsăturile scheletale asociate șoarecilor cu VDR eliminat (rahitism, osteomalacie) sunt corectate prin creșterea aportului de calciu și de fosfor, subliniind importanța acțiunii vitaminei D la nivel intestinal.

VDR este exprimat în glandele paratiroide și s-a demonstrat că 1,25(OH)$_2$D are efecte antiproliferative pe celulele paratiroidiene și de suprimare a transcrierii genei hormonului paratiroidian. Aceste efecte ale 1,25(OH)$_2$D pe glanda paratiroidă reprezintă o parte importantă a rațiunii terapiilor curente îndreptate spre prevenirea și tratarea hiperparatiroidiei asociate cu insuficiență renală.

VDR este exprimat și în țesuturile și organele care nu joacă un rol în homeostazia ionilor minerali. Importantă în această privință este observația potrivit căreia 1,25(OH)$_2$D are un efect antiproliferativ pe diferite tipuri de celule, printre care cheratinocite, celulele din neoplasmul mamar și celulele din cancerul de prostată. Efectele 1,25(OH)$_2$D și ale VDR pe cheratinocite sunt intrigante. Alopecia apare la oameni și la șoareci cu VDR mutantă, dar nu este o caracteristică a deficitului de vitamină D; astfel, efectele VDR pe foliculul pilos sunt independente de ligand.

DEFICIENȚA DE VITAMINĂ D

Interesul crescut pentru relația dintre expunerea la soare și apariția cancerului de piele a dus la o creștere a încrederii în sursele alimentare de vitamină D. Deși prevalența deficienței de vitamină D variază, cel de-al treilea National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) a demonstrat că deficitul de vitamină D este răspândit pe tot teritoriul Statelor Unite. Tabloul clinic al deficitului de vitamină D poate fi un rezultat al producției deficitare de vitamină D în piele, al lipsei aportului din alimentație, al pierderilor accelerate de vitamină D, al activării deteriorate a vitaminei D sau al rezistenței la efectele biologice ale 1,25(OH)$_2$D (Tabel 25-6). Adulții vârstnici și cei din azile au un risc crescut de a face deficit de vitamină D, deoarece atât eficiența sintezei vitaminei D în piele, cât și absorbția acesteia la nivel intestinal scad odată cu înaintarea în vârstă. Similar, malabsorbția intestinală a lipidelor duce la deficit de vitamină D. Acest lucru este exacerbat de prezența bolii la nivelul ileonului terminal, având efectul de deteriorare a circulației enterohepatice a metaboliților vitaminei D. În afară de bolile intestinale, inactivarea accelerată a metaboliților vitaminei D poate apărea cu medicamentele

care induc oxidaze hepatice cu funcție mixtă ale citocromului P450, precum barbituricele, fenitoin și rifampin. 25-hidroxilarea defectuoasă, asociată bolii severe hepatice sau izoniazidei, reprezintă o cauză rară de deficiență de vitamină D. O mutație a genei responsabile pentru 25-hidroxilare a fost identificată la o rudă. 1α-hidroxilarea deteriorată este răspândită în cadrul populației cu funcție renală profund alterată din cauza creșterii nivelurilor circulante ale FGF23 și a scăderii de masă renală funcțională. Astfel, atitudinea terapeutică trebuie luată în considerare în cazul pacienților al căror clearance la creatinină este < 0,5 mL/s (30 mL/min). Mutații ale 1α-hidroxilazei renale reprezintă baza pentru rahitismul cu deficit de pseudovitamină D. Această boală genetică autozomal recesivă este însoțită de deficit de vitamină D în primul an de viață. Pacienții se prezintă cu retard al creșterii, rahitism și convulsii hipocalcemice. Nivelurile serice de $1,25(OH)_2D$ sunt prea scăzute, deși nivelul de 25(OH)D este normal, iar PTH este crescut. Tratamentul cu metaboliți ai vitaminei D care nu necesită 1α-hidroxilare duce la remisia bolii, deși este necesară terapia pe viață. O altă afecțiune autozomal recesivă, rahitismul ereditar rezistent la vitamina D, o consecință a mutațiilor receptorului pentru vitamina D, reprezintă o provocare terapeutică mult mai mare. Acești pacienți au un tablou clinic asemănător în primul an de viață, dar alopecia apare frecvent, ceea ce demonstrează rolul funcțional al VDR în regenerarea postnatală a părului. Nivelurile serice ale $1,25(OH)_2D$ sunt foarte mari la acești pacienți atât din cauza producției crescute, secundare stimulării activității 1α-hidroxilazei consecutive hiperparatiroidismului secundar, cât și din cauza inactivării deficitare, deoarece inducția 24-hidroxilazei de către $1,25(OH)_2D$ necesită un VDR intact. Deoarece mutațiile receptorului duc la rezistența la hormon, perfuziile zilnice cu calciu și

TABELUL 25-6

CAUZELE ACȚIUNII DEFICITARE A VITAMINEI D

Deficiență de vitamină D	1α-hidroxilare deficitară
Producție cutanată alterată	Hipoparatiroidism
Absența din alimentație	Insuficiență renală
Malabsorbție	Ketoconazol
Pierdere accelerată de vitamină D	Mutație a 1α-hidroxilazei
Metabolism crescut (barbiturice, fenitoin, rifampin)	Osteomalacie oncogenică
Circulație enterohepatică alterată	Rahitism hipofosfatemic X-linkat
Sindrom nefrotic	Rezistența organului țintă
25-hidroxilare deficitară	Mutația receptorului pentru vitamina D
Boală hepatică, izoniazidă	Fenitoin

fosfor pot fi necesare pentru a evita defectul intestinal de absorbție a ionilor minerali.

Indiferent de cauză, manifestările clinice ale deficitului de vitamină D sunt determinate în principal de absorbția deficitară de calciu la nivel intestinal. Deficitul ușor sau moderat de vitamină D este asimptomatic, spre deosebire de deficitul prelungit de vitamină D care duce la hipocalcemie însoțită de hiperparatiroidism secundar, mineralizare deficitară a scheletului (osteopenia pe radiografie sau densitate minerală osoasă scăzută) și miopatie proximală. Deficitul de vitamină D a fost asociat cu rate crescute de mortalitate, inclusiv de cauze cardiovasculare. În absența unei boli intercurente, hipocalcemia asociată cu deficit cronic de vitamină D rareori se prezintă cu simptomatologie acută hipocalcemică, printre care menționăm parestezii și convulsii. Cu toate acestea, dezvoltarea concomitentă a hipomagneziemiei, care inhibă funcția paratiroidelor, sau administrarea de bifosfonați puternici, care inhibă resorbția osoasă, poate determina o simptomatologie acută hipocalcemică la pacienții cu deficit de vitamină D.

Rahitismul și osteomalacia

La copii, înainte de fuziunea epifizară, deficiența de vitamină D duce la un retard al creșterii asociat cu o expansiune a cartilajului de creștere, fenomen numit *rahitism*. În cartilajul normal de creștere sunt trei straturi de condrocite: zona de rezervă, zona proliferativă și zona hipertrofică. Rahitismul asociat cu acțiune deficitară a vitaminei D se caracterizează prin expansiunea stratului hipertrofic. Proliferarea și diferențierea condrocitelor în cartilajul de creștere al unui pacient cu rahitism sunt normale, iar expansiunea cartilajului de creștere este o consecință a apoptozei deficitare a condrocitelor hipertrofice recente, un eveniment care precedă înlocuirea acestor celule cu osteoblaste în timpul formării osului endocondral. Investigațiile efectuate pe modelele murinice demonstrează că hipofosfatemia, care în deficiența de vitamină D este o consecință a hiperparatiroidismului secundar, este un factor etiologic esențial în dezvoltarea cartilajului de creștere rahitic.

Hipocalcemia și hipofosfatemia care apar în deficiența de vitamină D determină o mineralizare deficitară a proteinelor matricei osoase, o boală care se numește *osteomalacie*. Osteomalacia poate să apară și în cazul hipofosfatemiei cronice, care poate fi secundară pierderii renale de fosfat sau utilizării cronice de etidronat sau antiacide care leagă fosfat. Matricea hipomineralizată este din punct de vedere biomecanic inferioară osului normal; în consecință, pacienții cu deficit de vitamină D sunt predispuși la deformări ale extremităților supuse greutății și fracturi scheletale. S-a demonstrat că suplimentele de vitamină D și de calciu scad incidența fracturilor de șold în rândul celor internați în azilele din Franța, sugerând faptul că mineralizarea insuficientă a osului contribuie semnificativ la creșterea morbidității în rândul vârstnicilor. Miopatia proximală este o caracteristică

foarte sugestivă pentru deficitul sever de vitamină D atât la copii, cât și la adulți. Rezoluția rapidă a miopatiei apare în cadrul tratamentului cu vitamină D.

Deși deficitul de vitamină D constituie cea mai frecventă cauză de rahitism și osteomalacie, o serie de afecțiuni duc la mineralizare deficitară a cartilajului de creștere și a osului. Deficitul de calciu fără deficit de vitamină D, perturbările metabolismului vitaminei D discutate anterior și hipofosfatemia pot să ducă la mineralizare ineficientă. Chiar și în cazul nivelurilor normale de calciu și de fosfat, acidoza cronică și medicamente precum bifosfonații pot determina osteomalacie. Faza minerală anorganică osoasă calciu/fosfat nu se poate forma la pH mic, iar bifosfonații se leagă de și previn creșterea cristalelor minerale. Deoarece fosfataza alcalină este necesară pentru depunerea normală minerală, probabil datorită enzimelor care pot hidroxila inhibitorii mineralizării, printre care pirofosfatul anorganic, inactivarea genetică a genei fosfatazei alkaline (hipofosfatemia ereditară) poate să ducă la osteomalacie, deși nivelurile de calciu și de fosfat sunt normale.

Diagnosticul deficienței de vitamină D, al rahitismului și al osteomalaciei

Cel mai specific test de screening pentru deficiența de vitamină D este nivelul seric al 25(OH)D. Deși limitele normale variază, niveluri ale 25(OH)D < 37 nmol/L (< 15 ng/mL) se asociază cu niveluri mari de PTH și densitate osoasă scăzută; nivelurile optime ale vitaminei D sunt > 80 nmol/L (> 32 ng/mL). Deficitul de vitamină D duce la absorbție intestinală deficitară a calciului, determinând scăderea valorilor serice totale și ionizate ale calciului. Această hipocalcemie apare în hiperparatiroidismul secundar, un răspuns homeostatic care menține inițial nivelurile serice ale calciului în dezavantajul scheletului. Datorită turnover-ului crescut, indus de PTH, nivelurile fosfatazei alcaline sunt adesea crescute. În plus față de resorbția osoasă în creștere, PTH scade excreția urinară a calciului, promovând, în schimb, fosfaturia. Rezultatul este hipofosfatemia care exacerbează defectul de mineralizare de la nivel scheletal. Odată cu osteomalacia apărută în contextul deficitului prelungit de vitamină D, rezervele de calciu din schelet devin inaccesibile, deoarece osteoclastele nu pot resorbi os nemineralizat și apare hipocalcemia francă. Deoarece PTH este un stimul major pentru 1α-hidroxilarea 25(OH)D apare o sinteză crescută a hormonului activ, $1,25(OH)_2D$. Paradoxal, nivelurile acestui hormon sunt deseori normale în deficitul sever de vitamină D. Așadar, evaluările $1,25(OH)_2D$ nu reflectă precis depozitele de vitamină D și nu trebuie folosite pentru diagnosticul deficitului de vitamină D la pacienții cu funcție renală normală.

Radiografiile relevă, în cazul copiilor cu deficit de vitamină D, un cartilaj de creștere lărgit, expansionat, caracteristic rahitismului. Aceste aspecte nu sunt evidente doar în osul lung, ci și la nivelul joncțiunii costocondrale, unde expansiunea cartilajului de creștere duce la edemațiere, denumită „rozariu rahitic". Afectarea mineralizării intramembranoase osoase duce la fuziunea întârziată a suturilor calvarice și la scăderea radioopacității corticalei oaselor lungi. Dacă deficitul de vitamină D apare după fuziunea epifizară, aspectul radiologic principal este scăderea grosimii corticalei și o radiotransparență relativă a scheletului. Un aspect radiologic specific osteomalaciei, fie că este asociat pierderilor de fosfat, fie deficitului de vitamină D, este pseudofractura sau zonele Looser. Aceste linii radiotransparente apar la locul în care arterele mari sunt în contact cu elemente scheletale; se crede că pulsiunile arteriale duc la radiotransparență. În consecință, aceste pseudofracturi au, de obicei, o lățime de câțiva milimetri, o lungime de câțiva centimetri și apar în mod special la nivelul scapulei, pelvisului și colului femural.

TRATAMENT **Deficiența de vitamină D**

Aportul zilnic de multivitamine (400 UI) este insuficient pentru a preveni deficiența de vitamină D. Bazat pe observațiile potrivit cărora 800 UI de vitamină D, cu supliment de calciu, scad riscul de fractură de șold la femeile vârstnice, această doză crescută este considerată potrivită pentru a preveni deficitul de vitamină D la adulți. Marginea de siguranță pentru vitamina D este largă, iar toxicitatea vitaminei D se observă numai la pacienții care iau doze de 40 000 UI zilnic. Tratamentul deficienței de vitamină D trebuie îndreptat către afecțiunea de bază, dacă este posibil, și trebuie adaptat severității acestei afecțiuni. Nivelul de vitamină D trebuie să fie restabilit în asociere cu un supliment de calciu, deoarece majoritatea consecințelor deficitului de vitamină D sunt secundare homeostaziei perturbate a ionilor minerali. La pacienții cu 1α-hidroxilare defectuoasă, metaboliții care nu necesită acest timp al activării reprezintă tratamentul de elecție. Printre aceștia sunt $1,25(OH)_2D_3$ [calcitriol (Rocaltrol), 0,25-0,5 μg/zi] și 1α-hidroxivitamina D_2 (Hectorol, 2,5-5 μg/zi). Dacă este intactă calea necesară activării vitaminei D, deficitul sever de vitamină D se poate trata cu încărcare inițial farmacologică (50 000 UI săptămânal timp de 3-12 săptămâni), urmat de terapie de menținere (800 UI zilnic). Doze farmacologice pot fi necesare pentru menținerea terapiei la pacienții care folosesc medicamente ca barbituricele sau fenitoinul, care accelerează metabolismul sau dezvoltă rezistență la $1,25(OH)_2D$. Suplimentul de calciu ar trebui să conțină 1,5-2 g/zi de calciu elemental. Normocalcemia apare în decurs de o săptămână de la instituirea terapiei, deși creșterile nivelurilor de PTH și de fosfatază alcalină pot persista de la trei până la șase luni. Cele mai eficiente metode de monitorizare a tratamentului și a valorilor deficitului de vitamină D sunt măsurătorile calciului urinar și seric. La pacienții cu

nivel bun al vitaminei D și care iau suplimente de calciu adecvate, excreția urinară a calciului pe 24 de ore trebuie să fie de 100-250 mg/24 de ore. Niveluri mai scăzute sugerează probleme cu aderența la tratament sau cu absorbția suplimentelor de calciu sau de vitamină D. Niveluri > 250 mg/24 de ore predispun la nefrolitiază și trebuie să conducă la o reducere a dozei de vitamină D și/sau de supliment de calciu.

CAPITOLUL 26

HIPERCALCEMIA ȘI HIPOCALCEMIA

Sundeep Khosla

Calciul joacă un rol esențial în funcționarea și semnalizarea normală celulară, în reglarea diverselor procese fiziologice, precum semnalizarea neuromusculară, contractilitatea cardiacă, secreția hormonală și coagularea sângelui. Așadar, concentrațiile calciului extracelular sunt menținute în parametri restrânși prin intermediul unor mecanisme de feedback care presupun acțiunea hormonului paratiroidian (PTH) și a 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D], metabolitul activ al vitaminei D. Aceste mecanisme de feedback sunt controlate de semnalele integratoare dintre glandele paratiroide, rinichi, intestine și os (**Fig. 26-1**; Cap. 25).

Perturbările concentrației calciului seric sunt relativ frecvente și deseori prevestesc o afecțiune latentă. Acest capitol conține un sumar al abordării pacienților cu niveluri alterate ale calciului seric. Vezi Cap. 27 pentru o discuție detaliată despre acest subiect.

HIPERCALCEMIA

ETIOLOGIE

Cauzele de hipercalcemie pot fi înțelese și clasificate în funcție de perturbările în mecanismele normale de feedback care reglează calciul seric (**Tabel 26-1**). Producția în exces a PTH-ului, care nu este supresat în mod corespunzător de creșterile calciului seric, apare în neoplasmele primitive ale glandelor paratiroide (adenoamele paratiroidiene, hiperplazie sau, rareori, carcinom) care se asociază cu creșterea de masă celulară și feedback negativ deficitar, realizat de calciu. Secreția inadecvată de PTH față de nivelul calciului seric apare, de asemenea, și în cazul mutațiilor heterozigote inactivatoare ale receptorului senzorial pentru calciu (CaSR) care alterează capacitatea de detectare a calciului extracelular de către glandele paratiroide și rinichi, rezultând hipercalcemia hipocalciurică familială (HHF). Deși tumorile care secretă PTH sunt extrem de rare, multe tumori solide produc peptidul legat de PTH (PTHrP), care are aceeași secvență a primilor 13 aminoacizi ca PTH și se leagă de receptorul acestuia, mimând astfel efectele pe care le are PTH-ul asupra osului și a rinichiului. În hipercalcemiile maligne mediate de PTHrP, nivelurile PTH-ului sunt suprimate de către nivelurile mari ale calciului seric. Hipercalcemia asociată bolilor granulomatoase (de exemplu, sarcoidoza) sau limfoamelor

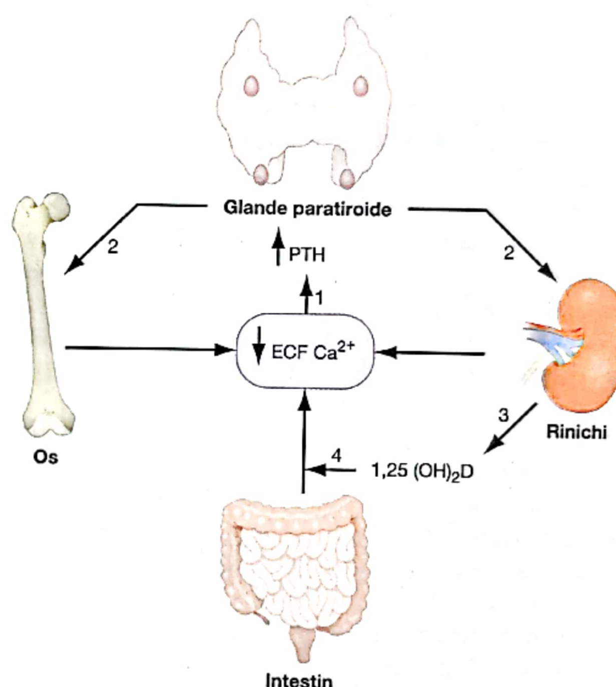


FIGURA 26-1

Mecanismele de feedback mențin concentrațiile calciului extracelular într-un interval fiziologic îngust [8,9-10,1 mg/dL (2,2-2,5 m*M*)]. Scăderea calciului (Ca^{2+}) extracelular (ECF) declanșează creșterea secreției (1) de hormon paratiroidian (PTH) prin intermediul receptorului senzorial pentru calciu de pe celulele paratiroidiene. PTH-ul, în schimb, crește reabsorbția tubulară a calciului la nivel renal (2), reabsorbția calciului din os (2) și stimulează producția renală de 1,25$(OH)_2$D (3). 1,25$(OH)_2$D, la rândul lui, acționează mai ales la nivelul intestinului unde crește absorbția calciului (4). În ansamblu, aceste mecanisme de homeostazie au rolul de a restabili nivelul calciului la parametri normali.

TABELUL 26-1

CAUZE DE HIPERCALCEMIE
Producție excesivă de PTH
Hiperparatiroidism primar (adenoame, hiperplazie, rareori carcinom)
Hiperparatiroidism terțiar (stimularea prelungită a secreției de PTH în insuficiența renală)
Secreție ectopică de PTH (foarte rar)
Mutații inactivatoare în CaSR (FHH)
Alterări ale funcționării CaSR (terapia cu litiu)
Hipercalcemia malignă
Producție excesivă de PTHrP (multe tumori solide)
Metastaze scheletale litice (sân, mielom)
Producție excesivă de $1,25(OH)_2D$
Boli granulomatoase (sarcoidoză, tuberculoză, silicoză)
Limfoame
Intoxicația cu vitamina D
Creșterea reabsorbției primare osoase
Hipertiroidism
Imobilizarea
Aportul excesiv de calciu
Sindromul lapte alcalin
Nutriția parenterală totală
Alte cauze
Afecțiuni endocrine (insuficiență suprarenală, feocromocitom, VIPom)
Medicamente (tiazide, vitamina A, antiestrogeni)

Abrevieri: CaSR, receptorul senzorial pentru calciu; HHF, hipercalcemia hipocalciurică familială; PTH, hormonul paratiroidian; PTHrP, peptidul legat de PTH.

este cauzată de conversia sporită a 25(OH)D la forma activă $1,25(OH)_2D$. În aceste afecțiuni, $1,25(OH)_2D$ crește substanțial absorbția intestinală a calciului, rezultând hipercalcemie și niveluri scăzute ale PTH-ului. Bolile care cresc direct mobilizarea calciului din os, precum hipertiroidismul sau metastazele osteolitice, duc, de asemenea, la hipercalcemie cu secreție scăzută de PTH, la fel ca excesul de calciu exogen, ca în cazul sindromului lapte alcalin sau ca în cazul nutriției parenterale totale cu exces de supliment de calciu.

MANIFESTĂRI CLINICE

Hipercalcemia moderată (până la 11-11,5 mg/dL) este, de obicei, asimptomatică și descoperită doar la investigațiile de rutină. Unii pacienți pot acuza simptome neuropsihiatrice vagi, printre care tulburări de concentrare, modificări ale personalității sau depresie. Alte simptome de prezentare pot include ulcer peptic sau nefrolitiază, iar riscul de fracturi poate crește. Hipercalcemia severă (> 12-13 mg/dL), în special dacă apare acut, poate duce la letargie, stupoare sau comă și pot apărea și simptome gastrointestinale (greață, anorexie, constipație sau pancreatită). Hipercalcemia scade capacitatea de concentrare renală, ceea ce poate duce la poliurie și polidipsie. În hiperparatiroidismul cronic, pacienții pot acuza dureri osoase sau fracturi pe os patologic. Nu în ultimul rând, hipercalcemia poate duce la modificări electrocardiografice semnificative, de exemplu bradicardie, bloc AV și interval QT scurtat; modificările nivelului calciului seric pot fi monitorizate urmărind intervalul QT.

MODALITATEA DE ABORDARE DIAGNOSTICĂ

Prima etapă în diagnosticul hiper- sau hipocalcemiei este excluderea modificărilor valorilor calciului seric cauzate de concentrațiile anormale ale albuminei. Aproximativ 50% din calciul total este ionizat și restul este legat majoritar de albumină. Deși sunt posibile măsurătorile directe ale calciului ionizat, acestea sunt ușor influențate de modalitatea de recoltare sau de artefacte; așadar, se preferă măsurarea calciului total și a albuminei pentru a „corecta" calciul seric. Când nivelurile albuminei serice sunt scăzute, o concentrație corectată a calciului se calculează adăugând câte 0,2 m*M* (0,8 mg/dL) la calciul total pentru fiecare scădere a albuminei serice de 1,0 g/dL sub valoarea de referință de 4,1 g/dL.

O anamneză detaliată poate furniza indicii importante care să orienteze spre etiologia hipercalcemiei (Tabel 26-1). Hipercalcemia cronică este cauzată cel mai frecvent de hiperparatiroidismul primar, spre deosebire de următoarea cauză de hipercalcemie, neoplasmul asimptomatic. Anamneza trebuie să furnizeze informații despre medicația utilizată, intervențiile chirurgicale la gât și simptomele sistemice sugestive pentru sarcoidoză sau limfom.

Odată stabilit diagnosticul de hipercalcemie, următorul test important de laborator este determinarea nivelului de PTH. Creșterile de PTH se asociază frecvent cu hipofosfatemie. De asemenea, se recomandă determinarea creatininei serice pentru a evalua funcția renală; hipercalcemia poate afecta funcția renală, iar clearance-ul renal al PTH-ului poate fi afectat în funcție de fragmentele determinate la testarea imună. Dacă nivelul de PTH este crescut (sau neașteptat de normal) alături de un nivel crescut al calciului și unul scăzut de fosfor, diagnosticul este aproape de fiecare dată hiperparatiroidism primar. Pacienții cu hipercalcemia hipocalciurică familială (HHF) pot avea, de asemenea, niveluri ușor crescute de PTH și hipercalcemie, motiv pentru care se impune diagnosticul diferențial, chirurgia paratiroidelor fiind inutilă în acest caz. Un raport calciu/clearance al creatininei (calculat ca raportul calciu urinar/calciu seric și creatinină urinară/ creatinină serică) mai mic de 0.01 este sugestiv pentru HHF, în special în cazurile cu istoric familial de hipercalcemie ușoară asimptomatică. De asemenea, o serie de laboratoare oferă analiza genei CaSR pentru diagnosticul definitiv de HHF. Secreția ectopică de PTH este extrem de rară.

Un nivel scăzut de PTH în condițiile unei hipercalcemii orientează către hipercalcemie nemediată de paratiroide, deseori cauzată de un neoplasm nedescoperit. Deși o tumoră care determină hipercalcemie este certă, poate fi necesară o determinare a PTHrP pentru a susține diagnosticul de hipercalcemie malignă. Nivelurile serice ale $1,25(OH)_2D$ sunt crescute în bolile granulomatoase, iar evaluarea clinică

urmată de testele de laborator vor oferi un diagnostic pentru multiplele afecțiuni enumerate în Tabelul 26-1.

TRATAMENT **Hipercalcemie**

Hipercalcemia ușoară, asimptomatică, nu necesită tratament imediat, atitudinea terapeutică stabilindu-se în funcție de diagnostic. Pe de altă parte, hipercalcemia severă, simptomatică, necesită tratament indiferent de etiologie. Terapia de primă intenție în hipercalcemiile severe este expansiunea volemică, pentru că hipercalcemia produce deshidratare; se poate ajunge până la 4-6 L de soluție salină administrată intravenos în primele 24 de ore, cu mențiunea că unele comorbidități (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă) pot necesita asocierea de diuretic de ansă pentru a crește excreția de sodiu și de calciu. Totuși, diureticele de ansă nu trebuie administrate până când nu se restabilește echilibrul volemic. Se pot asocia și medicamente care inhibă resorbția osoasă la pacienții cu mobilizare a calciului din os (în cancere sau hiperparatiroidism sever). Acidul zoledronic (de exemplu, 4 mg i.v. în 30 de minute), pamidronatul (de exemplu, 60-90 mg i.v. pe parcursul a 2-4 ore) și etidronatul (de exemplu, 7,5 mg/kg/zi, 3-7 zile) sunt aprobate de Food and Drug Administration pentru tratamentul hipercalcemiei maligne la adulți. Tratamentul devine evident după 1-3 zile, când se normalizează nivelurile de calciu seric la 60-90% dintre pacienți. Administrarea de bifosfonați i.v. poate fi necesară în cazuri de recăderi hipercalcemice. Datorită eficienței lor, bifosfonații au înlocuit tratamentul cu calcitonină sau plicamicină, care sunt astăzi rar utilizate în tratamentul hipercalcemiei. Rareori poate fi necesară dializa. În încheiere, deși fosfatul administrat i.v. este chelator pentru calciu și scade nivelul seric al calciului, această terapie poate fi toxică, deoarece complexele calciu-fosfat se pot depozita în țesuturi, afectând diverse organe.

În cazul pacienților cu hipercalcemie mediată de $1,25(OH)_2D$, glucocorticoizii reprezintă prima linie de tratament, deoarece aceștia scad producția de $1,25(OH)_2D$. Cel mai des se folosesc hidrocortizonul i.v. (100-300 mg zilnic) sau prednisonul oral (40-60 mg zilnic) administrate pe parcursul a 3-7 zile. Alte medicamente precum ketoconazolul, clorochina și hidroxiclorochina pot să scadă, de asemenea, producția de $1,25(OH)_2D$, dar se folosesc rar.

HIPOCALCEMIA

ETIOLOGIE

Cauzele de hipocalcemie pot fi diferențiate în funcție de nivelurile de PTH (scăzute în hipoparatiroidism și crescute în hiperparatiroidism secundar). Deși sunt multe cauze de hipocalcemie, cele mai frecvente sunt nivelurile scăzute de PTH sau de producție a vitaminei D (Tabel 26-2) (Cap. 27). Deoarece PTH este linia principală de apărare împotriva hipocalcemiei, afecțiunile care asociază deficit de producție de PTH determină hipocalcemii severe, amenințătoare de viață. La adulți, cea mai frecventă cauză de hipoparatiroidism este secundară lezării celor patru glande paratiroide în intervențiile chirurgicale efectuate pentru afecțiuni tiroidiene sau paratiroidiene. Hipoparatiroidia este o trăsătură principală în endocrinopatiile autoimune (Cap. 23); rareori se poate asocia bolilor infiltrative precum sarcoidoza. Secreția deficitară de PTH poate fi secundară deficitului de magneziu sau mutațiilor activatoare ale CaSR, ceea ce suprimă secreția de PTH, cu efecte opuse celor care apar în HHF.

Deficitul de vitamină D, producția alterată de $1,25(OH)_2D$ (frecvent secundară insuficienței renale) sau rezistența la vitamina D pot duce, de asemenea, la hipocalcemie. Cu toate acestea, hipocalcemia în aceste afecțiuni nu este la fel

TABELUL 26-2

CAUZE DE HIPOCALCEMIE

Nivel scăzut de hormon paratiroidian (hipoparatiroidie)
Agenezie paratiroidiană
Izolată
Sindrom DiGeorge
Distrucție paratiroidiană
Chirurgicală
Radiații
Infiltrări prin metastaze sau boli sistemice
Autoimun
Funcție paratiroidiană scăzută
Hipomagneziemie
Mutații activatoare ale CaSR
Nivel crescut de hormon paratiroidian (hiperparatiroidie secundară)
Deficit de vitamină D sau producție/acțiune anormală de $1,25(OH)_2D$
Deficit nutrițional de vitamină D (aport insuficient sau absorbție scăzută)
Insuficiență renală cu producție alterată de $1,25(OH)_2D$
Rezistență la vitamina D, inclusiv defect de receptori
Sindroame de rezistență la hormonul paratiroidian
Mutații ale receptorului pentru PTH
Pseudohipoparatiroidie (mutații ale proteinei G)
Medicamente
Chelatori de calciu
Inhibitori ai resorbției osoase (bifosfonați, plicamicin)
Afectarea metabolismului vitaminei D (fenitoină, ketoconazol)
Cauze diverse
Pancreatită acută
Rabdomioliză acută
Sindromul oaselor flămânde postparatiroidectomie
Metastaze osteoblastice cu stimulare marcată a formării osoase (cancer de prostată)

Abrevieri: CaSR, receptorul senzorial pentru calciu; PTH, hormonul paratiroidian

de severă ca în hipoparatiroidie, deoarece paratiroidele reușesc să crească în mod compensator secreția de PTH. Hipocalcemia mai poate să apară în leziunile severe tisulare, cum sunt arsurile, rabdomioliza, liza tumorală sau pancreatita. Cauza hipocalcemiei în aceste cazuri poate fi o combinație de multipli factori: nivel scăzut al albuminei, hiperfosfatemie, depozite tisulare de calciu sau secreție scăzută de PTH.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacienții cu hipocalcemie pot fi asimptomatici dacă scăderea nivelurilor de calciu este ușoară sau cronică, sau se pot prezenta cu complicații amenințătoare de viață. Hipocalcemia moderată sau severă asociază parestezii, de obicei la nivelul degetelor de la mână sau de la picior sau perioral și reprezintă o consecință a iritabilității neuromusculare. La examenul clinic poate fi prezent semnul Chvostek (contracția mușchilor periorbitali la percuția fină a nervului facial anterior de ureche), deși acesta apare și la aproximativ 10% dintre indivizii sănătoși. Spasmul carpian poate fi indus prin umflarea manșetei unui tensiometru timp de 3 minute la o presiune cu 20 mmHg mai mare decât tensiunea sistolică a pacientului (semnul Trousseau). Hipocalcemia severă poate induce convulsii, spasm carpopedal, bronhospasm, spasm laringian și prelungirea intervalului QT.

MODALITATEA DE ABORDARE DIAGNOSTICĂ

În afară de evaluarea nivelului calciului seric sunt utile și determinările albuminei, ale fosforului și ale magneziului. Ca și în cazul hipercalcemiei, determinarea nivelului de PTH este esențială în evaluarea hipocalcemiei. Un nivel suprimat (sau „neașteptat" de scăzut) de PTH în hipocalcemie semnifică o secreție absentă sau redusă de PTH (hipoparatiroidie) ca fiind cauza hipocalcemiei. Anamneza mai amănunțită va evidenția boala de bază (agenezie paratiroidiană versus distrucție paratiroidiană). Prin contrast, un nivel mare de PTH (hiperparatiroidie secundară) ar trebui să orienteze spre o etiologie legată de vitamina D. Deficitul nutrițional de vitamină D se evaluează cel mai bine prin obținerea nivelurilor serice de 25-hidroxivitamină D, ceea ce reflectă stocurile de vitamină D. În caz de insuficiență renală sau suspiciune de rezistență la vitamina D, nivelurile serice de $1,25(OH)_2D$ sunt cu caracter informativ.

TRATAMENT Hipocalcemie

Abordarea terapeutică depinde de severitatea hipocalcemiei, de rapiditatea cu care se instalează și de complicațiile apărute (de exemplu, convulsii, spasm laringian). În hipocalcemia acută, simptomatică, tratamentul se începe cu calciu gluconat, 10 mL 10% wt/vol (90 mg sau 2,2 mmol) diluat în 50 mL de dextroză 5% sau clorură de sodiu 0.9% pe cale i.v. timp de 5 minute. Hipocalcemia persistentă necesită adeseori o perfuzie intravenoasă constantă (10 fiole de calciu gluconat sau 900 mg de calciu într-un litru de dextroză 5% sau clorură de sodiu 0,9% /zi). Dacă apare și hipomagneziemie, tratamentul acesteia se face cu suplimente de magneziu.

Hipocalcemia cronică secundară hipoparatiroidiei se tratează cu suplimente de calciu (1 000-1 500 mg/zi calciu elemental în doze divizate) și vitamină D_2 sau D_3 (25 000-100 000 U/zi) sau calcitriol [$1,25(OH)_2D$, 0,25-2 μg/dL]. Alți metaboliți ai vitaminei D (dihidrotachisterol, alfacalcidiol) nu se mai folosesc în mod curent. Deficitul de vitamină D se tratează cel mai bine cu suplimente de vitamină D cu doze în funcție de severitatea deficitului sau de cauză. Așadar, deficitul nutrițional de vitamină D răspunde în majoritatea cazurilor la doze relativ mici de vitamină D (50 000 U de 2-3 ori pe săptămână, câteva luni), în timp ce deficitul de vitamină D cauzat de malabsorbție poate necesita doze mai mari (100 000 U/zi sau mai mult). Scopul tratamentului este de a aduce nivelul calciului seric la valoarea normală minimă și de a evita hipercalciuria, care poate determina nefrolitiază.

CAPITOLUL 27

TULBURĂRILE GLANDEI PARATIROIDE ȘI ALE HOMEOSTAZIEI CALCIULUI

John T. Potts, Jr. ■ Harald Jüppner

Cele patru glande paratiroide sunt localizate posterior de glanda tiroidă. Ele produc hormonul paratiroidian (PTH) care reprezintă principalul reglator al fiziologiei calciului. PTH acționează direct pe os, unde face resorbția calciului, și pe rinichi, unde promovează reabsorbția calciului și sinteza de 1,25-dihidroxivitamină D [$1{,}25(OH)_2D$], un hormon care crește absorbția calciului la nivel gastrointestinal. Nivelurile serice ale PTH sunt reglate strict printr-o buclă de feedback negativ. Calciul, care acționează prin intermediul receptorului de calciu, și vitamina D, care acționează prin receptorul său nuclear, reduc sinteza și eliberarea de PTH. Studiile suplimentare au evidențiat faptul că factorul 23 de creștere al fibroblastului (FGF23), un hormon fosfaturic, poate suprima secreția de PTH. Înțelegerea căilor prin care hormonii reglează nivelurile de calciu și metabolismul osos este esențială pentru diagnosticul eficient și managementul unei game largi de afecțiuni hiper- și hipocalcemice.

Hiperparatiroidismul (HPT), caracterizat ca producție în exces de PTH, este o cauză frecventă de hipercalcemie și este rezultatul adenoamelor autonome funcționale sau al hiperplaziei. Chirurgia în acest caz este foarte eficientă și a fost demonstrat că reduce din efectele litice pe care excesul prelungit de PTH îl are asupra densității osoase. Hipercalcemia umorală malignă este, de asemenea, comună și apare secundar producției prea mari de peptid legat de hormonul paratiroidian (PTHrP) de către celulele canceroase. Asemănările în caracteristicile biochimice dintre hiperparatiroidism și hipercalcemia malignă umorală, descrisă pentru prima dată de Albright în 1941, sunt cunoscute ca reflectând acțiunile PTH și PTHrP prin intermediul aceluiași receptor PTH/PTHrP legat de proteina G.

Bazele genetice ale numeroaselor neoplasme (MEN) tip 1 și 2, hipercalcemia hipocalciurică familială (FHH), diferite de forme de pseudohipoparatiroidism (PHP), sindromul Jansen, tulburările în sinteza și acțiunea vitaminei D și evenimentele moleculare asociate neoplasmului de glandă paratiroidă au arătat posibilități noi în reglarea homeostaziei calciului. PTH și probabil o serie dintre analogii săi sunt agenți terapeutici promițători pentru tratamentul osteoporozei postmenopauză sau senile, și agenții calcimimetici, care activează receptorul calciului, au reprezentat noi căi de abordare a supresiei PTH-ului.

HORMONUL PARATIROIDIAN

FIZIOLOGIE

Funcția principală a PTH-ului este de menținere a concentrației calciului din lichidul extracelular în limite normale. Hormonul acționează direct pe os, pe rinichi și indirect pe intestin prin efectele sale pe sinteza $1{,}25(OH)_2D$ care crește concentrațiile serice ale calciului; în schimb, producția de PTH este strâns reglată de concentrațiile serice ale calciului ionizat. Acest sistem de feedback este mecanismul principal de homeostazie pentru menținerea calciului în lichidul extracelular. Orice tendință spre hipocalcemie, cum poate fi indusă de dietele sărace în calciu, este contracarată de o creștere a secreției de PTH. Acest lucru, în continuare, crește rata de disoluție a mineralelor din os (1), crescând, astfel, fluxul de calciu dinspre os spre sânge; reduce clearance-ul renal al calciului (2), întorcând mai mult calciu filtrat la nivel glomerular spre lichidul extracelular; și crește eficiența absorbției calciului în intestin (3)prin stimularea producției de $1{,}25(OH)_2D$. Controlul imediat al calciului din sânge se datorează efectelor pe care PTH le are asupra osului și, într-o manieră mai restrânsă, și clearance-ului renal al calciului. Menținerea unui echilibru în nivelul calciului rezultă din efectele pe care $1{,}25(OH)_2D$ le are asupra absorbției calciului (Cap. 25). Acțiunile renale ale hormonului sunt exercitate la niveluri multiple și includ inhibiția transportului fosfatului (în tubul proximal), creșterea reabsorbției calciului (tubul distal) și stimularea 25(OH)D-1α-hidroxilazei renale.Până la 12 mmol (500 mg) de calciu sunt transferați zilnic între lichidul

extracelular și os (o cantitate mare este în funcție de calciul total din lichidul extracelular), iar PTH are un efect important în acest transfer. Rolul homeostatic al hormonului poate menține concentrațiile de calciu din sânge, costul fiind demineralizarea osoasă.

PTH are acțiuni multiple la nivelul osului, unele directe, altele indirecte. Modificările mediate de PTH ale calciului osos pot fi observate în câteva minute. Efectele cronice ale PTH-ului sunt de creștere a numărului de celule osoase, atât osteoblaste, cât și osteoclaste, și de creștere a remodelării osoase; aceste efecte sunt vizibile în câteva ore după administrarea de hormon și persistă câteva ore după ce hormonul a fost retras.Expunerea continuă la niveluri crescute ale PTH (în hiperparatiroidism sau perfuzii îndelungate în cazul animalelor) duce la resorbție crescută osoasă mediată de osteoclaste. Cu toate acestea, administrarea intermitentă de PTH, care crește nivelurile hormonale timp de 1-2 ore în fiecare zi, duce, mai frecvent, la o stimulare netă de formare de os, decât la o pierdere de os. Creșteri deosebite, în special în osul trabecular al coloanei și al șoldului, au fost raportate în cazul combinării PTH-ului cu estrogeni. PTH (1-34) în monoterapie a dus la o reducere substanțială a incidenței fracturilor într-un studiu placebo-controlat făcut la nivel mondial.

Osteoblastele (sau precursorii celulelor stromale), care au receptori PTH/PTHrP, au un rol crucial în formarea osoasă dată de PTH; osteoclastele, care determină pierdere de os, nu au asemenea receptori. Stimularea PTH-mediată a osteoclastelor este indirectă, acționând, în principiu, prin intermediul citokinelor eliberate de osteoblaste cu scopul activării osteoclastelor; în studiile experimentale de resorbție osoasă *in vitro*, osteoblastele trebuie să fie prezente pentru ca PTH să activeze osteoclastele și să resoarbă os (Cap. 25).

STRUCTURĂ

PTH este un peptid cu lanț simplu format din 84 de aminoacizi. Capătul amino-terminal, PTH(1-34), este bine păstrat și este esențial pentru acțiunile biologice ale moleculei. Chiar și fragmente sintetice mici modificate ale secvenței amino-terminale ca PTH(1-11) sunt suficiente pentru a activa receptorul PTH/PTHrP (vezi „Metabolism“). Părțile carboxi-terminale ale moleculei întregi de PTH (1-84) pot să se lege de un receptor(cPTH-R) sau de o proteină de legare separată, dar acest receptor a fost descris insuficient. Fragmentele scurtate la capătul amino-terminal, posibil prin legare la cPTH, pot inhiba o parte dintre acțiunile biologice ale moleculei întregi PTH(1-84) sau ale PTH(1-34).

BIOSINTEZĂ, SECREȚIE ȘI METABOLISM

Sinteză

Celulele paratiroidiene au metode multiple de adaptare la nevoile crescute de producție de PTH. Cea mai rapidă (în decurs de minute) este secreția de hormon preformat ca răspuns la hipocalcemie. În a doua, care apare în decurs de ore, expresia ARNm a PTH-ului este indusă de hipocalcemia persistentă. Nu în ultimul rând, nevoia prelungită duce în decurs de câteva zile la replicare celulară cu scopul creșterii masei glandulare.

Inițial PTH se sintetizează ca o moleculă mai mare (hormon preproparatiroidian, care conține 115 aminoacizi).După un clivaj inițial care taie secvența „pre“ de 25 de aminoacizi, un al doilea clivaj înlătură secvența „pro“ formată din 6 aminoacizi înainte de secreția peptidului matur ce constă din 84 de aminoacizi. Asemenea hipoparatiroidismului, o mutație în regiunea preproteică a genei interferează cu transportul hormonal și cu secreția.

Supresia transcripțională a genei PTH-ului de către calciu este aproape maximă la concentrațiile fiziologice ale acestuia. Hipocalcemia crește activitatea transcripțională în decurs de câteva ore. $1,25(OH)_2D_3$ inhibă puternic transcripția genei PTH-ului. În cazul pacienților cu insuficiență renală, administrarea i.v. de doze suprafiziologice ale $1,25(OH)_2D_3$ sau a analogilor acestui metabolit activ pot inhiba dramatic supraproducția de PTH, ceea ce uneori se poate dovedi deosebit de greu de controlat din cauza HPT secundar. Reglarea distrucției proteolitice a hormonului preformat (reglare posttranslațională a producției de hormon) este un mecanism important de mediere rapidă (minute) a schimbărilor în disponibilitatea hormonului. Distrucția proteolitică a rezervelor hormonale este stimulată de un nivel crescut al calciului și inhibată de un nivel scăzut al acestuia.

Reglarea secreției de PTH

Secreția de PTH crește abrupt la o valoare maximală de aproximativ cinci ori rata bazală a secreției pe măsură ce concentrația calciului scade de la normal la o valoare de 1,9-2 mmol/L (7,5-8 mg/dL) (măsurat drept calciu total). Fracțiunea ionizată a calciului din sânge este determinantul important al secreției hormonale. Deficitul sever de magneziu intracelular inhibă secreția de PTH (vezi mai jos).

Calciul din lichidul extracelular controlează secreția de PTH prin interacțiunea cu un senzor pentru calciu, un receptor cuplat cu o proteină G (GPCR), pentru care ionii de Ca^{2+} acționează ca ligand primar (vezi în continuare). Acest receptor este un membru al unui subgrup distinct al superfamiliei GPCR, care se caracterizează printr-un domeniu extracelular mare, potrivit pentru legarea ligandului cu moleculă mică. Stimularea receptorului de nivelurile crescute ale calciului suprimă secreția de PTH. Receptorul este prezent în glandele paratiroide și în celulele secretoare de calcitonină din tiroidă (celulele C), precum și în alte organe ca rinichiul sau creierul. Descoperirile genetice au demonstrat un rol biologic cheie pentru receptorul de calciu în răspunsul glandei paratiroide la calciu și la clearance-ul renal al calciului. Mutațiile heterozitoge asociate cu pierdere de funcție duc la sindromul FHH, în care anomaliile calciului sangvin seamănă cu cele din hiperparatiroidism, dar cu hipocalciurie. Pe de altă parte, mutațiile

heterozigote de tip „câștig de funcție" duc la o formă de hipocalcemie care se aseamănă cu hipoparatiroidismul (vezi în continuare).

Metabolism

Forma de PTH secretată este imposibil de dinstins prin criterii imunologice și prin dimensiunea moleculară a peptidului de 84 de aminoacizi [PTH(1-84)] extras din glande. Cu toate acestea, mare parte din materialul imunoreactiv găsit în circulație este mai mic decât hormonul extras sau secretat. Principalele fragmente circulante de hormon imunoreactiv nu au o porțiune din secvența esențială amino-terminală necesară activității biologice și, prin urmare, sunt fragmente inactive biologic (așa-numite fragmente de mijloc sau carboxi-terminale). Mare parte din proteoliza hormonului are loc la nivel renal sau hepatic. Metabolismul periferic al PTH-ului nu pare să fie reglat de stările fiziologice (nivel crescut de calciu vs. nivel scăzut de calciu etc.); prin urmare, metabolismul periferic al hormonului, deși responsabil de clearance-ul rapid al hormonului secretat, pare să fie un proces catabolic de mare capacitate, invariant din punct de vedere metabolic.

Rata clearance-ului peptidului secretat de 84 de aminoacizi din sânge este mai rapidă decât rata de clearance a fragmentelor inactive biologic, corespunzătoare regiunilor mijlocii sau carboxi-terminale ale PTH-ului. În consecință, interpretarea rezultatelor obținute cu testele radioimune pentru PTH este influențată de natura fragmentelor peptidice detectate de anticorpi.

Deși problemele inerente în măsurătorile PTH-ului au fost eludate de folosirea testelor imunometrice dublu-anticorp, se știe acum că unele dintre aceste teste detectează, în afară de molecula intactă, forme mari amino-terminale de PTH, care sunt prezente atât la indivizii normali, cât și în cazul celor uremici în plus la PTH(1-84). Concentrația acestor fragmente comparativ cu cea a PTH(1-84) intact este mai mare în hipercalcemia indusă decât în cazurile de eucalcemie sau de hipocalcemie și este mai mare în cazul pacienților cu insuficiență renală. Aceste fragmente au înlăturate câteva porțiuni din capătul amino-terminal; PTH(7-84) a fost identificat ca fiind componentul major al acestor fragmente amino-terminale trunchiate. Din ce în ce mai multe dovezi sugerează faptul că PTH(7-84) (și probabil și fragmentele trunchiate amino-terminale înrudite) poate acționa, printr-un mecanism încă neidentificat, ca un inhibitor al acțiunii PTH-ului și poate avea importanță clinică, în special în insuficiența renală. În acest grup de pacienți, eforturile de prevenire a HPT secundar printr-o varietate de măsuri (analogi de vitamină D, aport de calciu mai mare, mai mult calciu în cadrul dializei și strategii de scădere a fosfatului) pot duce la o supresie exagerată a PTH-ului intact, activ, din moment ce unele fragmente de PTH amino-terminale trunchiate cum ar fi PTH(7-84) reacționează în multe teste imune pentru PTH (acum denumite teste de a doua generație; vezi mai departe la „Diagnostic"). Supresia exagerată a glandei paratiroide din cauza tratamentului foarte agresiv cu analogi de vitamină D și liganzi de fosfat care conțin și calciu sau măsurători imprecise ale PTH-ului pot duce la boală osoasă adinamică în cadrul insuficienței renale (vezi mai jos). Boala osoasă adinamică a fost asociată copiilor cu retard al creșterii și adulților cu rate crescute ale fracturilor osoase și poate duce în plus la hipercalcemie importantă. Măsurătorile PTH-ului cu noile teste imune de a treia generație, care folosesc detecția anticorpilor îndreptați împotriva epitopilor extremi amino-terminali ai PTH-ului și, astfel, detectează numai PTH întreg (1-84), pot aduce unele avantaje în prevenția bolilor osoase la pacienții cu boală cronică de rinichi.

PROTEINA LEGATĂ DE HORMONUL PARATIROIDIAN (PTHrP)

PTHrP este responsabilă pentru majoritatea cazurilor de hipercalcemie malignă (Cap.24), un sindrom asemănător HPT, dar fără niveluri crescute ale PTH-ului. Majoritatea tipurilor de celule produc PTHrP, printre care cele din creier, pancreas, inimă, plămâni, țesut mamar, placentă, celulele endoteliale și mușchiul neted. În feții animalelor, PTHrP direcționează transferul transplacentar al calciului, iar concentrațiile mari de PTHrP sunt produse în țesutul mamar și secretate în lapte, dar semnificația biologică a concentrațiilor ridicate ale acestui hormon în laptele de sân este necunoscută. PTHrP mai joacă și un rol esențial în formarea osului encondral și în morfogeneza ramificațiilor sânului și, posibil, și în contracțiile uterine și în alte funcții biologice.

PTH și PTHrP, deși produse distincte ale unor gene diferite, din punct de vedere funcțional și structural, au o omologie considerabilă (**Fig. 27-1**) și au evoluat dintr-o genă ancestrală comună. Structura genei pentru PTHrP uman este mai complexă decât cea a PTH, conținând multipli exoni în plus, putând fi supusă modelelor de lipire alternative în timpul formării de ARNm matur. Se formează produse proteice din 141, 139 și 173 de aminoacizi și alte forme moleculare pot rezulta din degradarea specifică fiecărui țesut la nivelul situsurilor accesibile de clivaj intern. Rolul biologic al acestor specii moleculare și natura formelor circulante de PTHrP sunt neclare. Nu este sigur dacă PTHrP circulă la un nivel semnificativ la adulți. Ca factor paracrin, PTHrP poate fi produs,poate acționa și poate fi distrus local în țesuturi. La adulți, PTHrP pare să aibă o influență mică asupra homeostaziei calciului, cu excepția cazurilor de boală, când tumorile mari, în special cele cu celule scuamoase sau carcinoamele renale, duc la o supraproducție importantă a hormonului și hipercalcemie.

ACȚIUNEA PTH ȘI A PTHrP

Atât PTH, cât și PTHrP se leagă de receptorul PTH/PTHrP și îl activează. Receptorul PTH/PTHrP (cunoscut

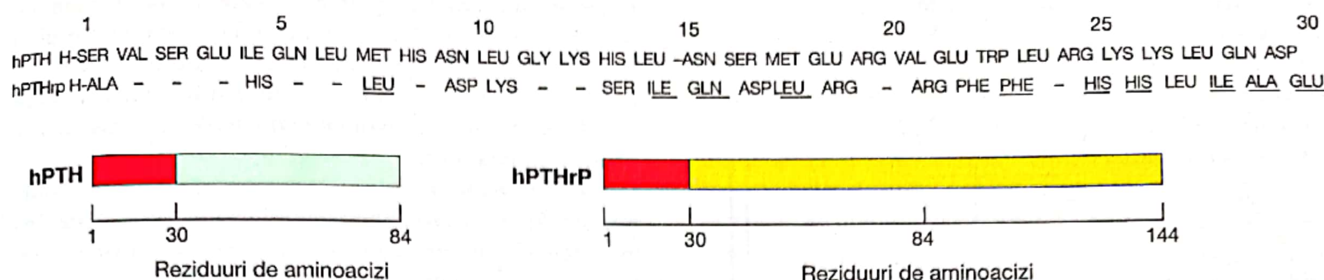


FIGURA 27-1
Diagramă schematică ce ilustrează asemănările și deosebirile în structura hormonului paratiroidian uman (PTH) și a peptidului uman legat de PTH (PTHrP). Există omologie structurală (și funcțională) între primii 30 de aminoacizi ai hPTH și hPTHrP. Prima secvență a PTHrP poate avea ≥ 144 reziduuri de aminoacizi. PTH are doar 84 de reziduuri; după al 30-lea nu mai există o asemănare între cei doi. Liniile succesive din secvența PTHrP indică identitatea; reziduurile din acea zonă, deși diferite de cele ale PTH, reprezintă modificări conservatoare (se păstrează încărcarea sau polaritatea). Zece aminoacizi sunt identici, iar un total de 20 sau 30 sunt omologi.

de asemenea și ca receptorul PTH-1, PTH1R) aparține subfamiliei de GPCR care include receptorii pentru calcitonină, glucagon, secretină, peptidul intestinal vasoactiv și alte peptide. Deși ambii liganzi activează PTH1R, cele două peptide induc răspunsuri diferite în receptor, ceea ce explică felul în care un singur receptor fără izoforme poate îndeplini două roluri biologice. Porțiunea extracelulară a receptorului este implicată în legarea hormonului, iar domeniul intracelular, după activarea hormonului, leagă subunitățile proteinelor G în scopul transducerii semnalizării hormonale în răspunsuri celulare prin stimularea formării de mesager secund. Un al doilea receptor care leagă PTH, numit inițial receptor *PTH-2* (PTH2R), apare preponderent în creier, pancreas și testicul. Diferitele PTH1R ale mamiferelor răspund echivalent la PTH și la PTHrP, în timp ce numai PTH2R uman răspunde eficient la PTH (dar nu și la PTHrP); PTH2R de la alte specii nu stimulează deloc sau prea puțin formarea de mesager secund în răspuns la PTH sau PTHrP. Ligandul endogen al PTH2R a fost demonstrat ca fiind un peptid hipotalamic, denumit și *peptidul tubular infundibular de 39 de reziduuri*, TIP39, care este înrudit la distanță cu PTH. PTH1R și PTH2R pot fi urmăriți înapoi din punct de vedere evolutiv până la pești; de fapt, genomul peștelui zebră conține, în plus față de PTH1R și de PTH2R, un al treilea receptor, PTH3R, care este mult mai apropiat de PTH1R de la pește decât de PTH2R de la pește. Conservarea evoluției structurii și a funcției sugerează roluri importante biologice pentru acești receptori, chiar și la pești, care duc lipsă de glande paratiroide discrete, dar produc două molecule care sunt strâns legate de PTH de la mamifere.

Studiile care utilizează PTH1R clonat confirmă că poate fi legat la mai mult de o proteină G și de o cale de mesager secund explicând, aparent, multitudinea de căi stimulate de PTH. Stimularea protein kinazelor (A și C) și a canalelor transportoare de calciu se asociază unor răspunsuri ale țesuturilor dependente de hormon. Aceste răspunsuri includ inhibiția transportului fosfatului și al bicarbonatului, stimularea transportului calciului și activarea 1α-hidroxilazei la nivel renal. Răspunsurile la nivel osos sunt efectele pe sinteza de colagen și pe activitățile fosfatazei alcaline, ornitin decarboxilazei, citrat decarboxilazei și glucozo-6-fosfat dehidrogenazei și pe sinteza de fosfolipide, precum și pe transportul de calciu și de fosfat. În cele din urmă, aceste evenimente biochimice duc la un răspuns hormonal integrat în turnover-ul osos și în homeostazia calciului. PTH activează, de asemenea, schimbul Na^+/Ca^{2+} la nivel tubular distal și stimulează translocația canalelor transportoare de calciu preformate, mobilizându-le de la interior spre suprafața apicală, în scopul creșterii absorbției tubulare de calciu. Stimularea excreției de fosfat PTH-dependentă (reducând absorbția-efectul opus acțiunilor calciului la nivel renal) implică down-reglarea a doi co-transportori de fosfat sodiu-dependenți, NPT2a și NPT2c, și exprimarea lor la nivelul membranei apicale, reducând, astfel, reabsorbția de fosfat. Mecanisme asemănătoare pot fi implicate în alți transportori tubulari renali care sunt influențați de PTH.

PTHrP exercită puternice influențe în dezvoltarea osului fetal și în fiziologia adultului. O ablație homozigotă a genei care codează PTHrP(sau ruptura genei care codează receptorul de PTH/PTHrP) la șoareci duce la un fenotip letal, în care animalele se nasc cu o maturație a condrocitelor care seamănă cu forma letală a condrodisplaziei la oameni (Fig. 27-2). Șoarecii care sunt heterozigoți pentru ablația genei PTHrP prezintă densitate minerală scăzută, care este compatibilă cu osteoporoza. Experimentele pe acești șoareci indică, până acum, că rolul PTHrP ca factor paracrin/autocrin care reglează metabolismul osos la adulți, precum și dezvoltarea de os durabil, este neapreciat.

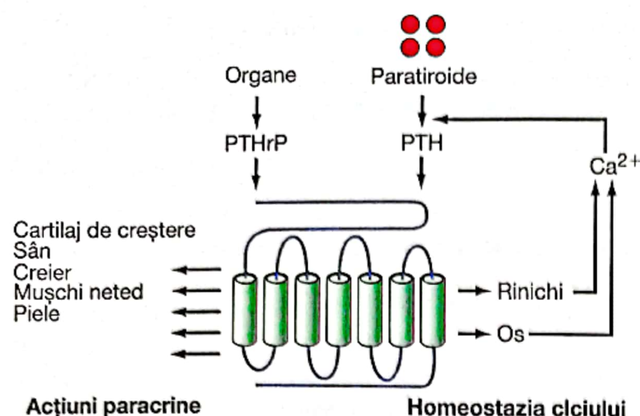


FIGURA 27-2
Rolul dual al receptorului (PTH1R) pentru acțiunile PTH/PTHrP. Hormonul paratiroidian (PTH; homeostazie endocrină și a calciului) și peptidul legat de PTH (PTHrP; acțiuni tisulare multiple paracrine, printre care dezvoltarea cartilajului de creștere la osul în dezvoltare) utilizează un singur receptor pentru acțiunile lor disparate, mediate de cele 30 de reziduuri amino-terminale ale oricăruia dintre cele două peptide. Alte regiuni ale ambilor liganzi interacționează cu alți receptori (care nu sunt prezentați aici).

CALCITONINA

(Vezi și Cap. 23.) Calcitonina este un hormon peptidic hipocalcemic care la unele specii de mamifere acționează ca un antagonist pentru PTH. Calcitonina pare a avea o importanță fiziologică limitată la om, cel puțin în ce privește homeostazia calciului. Este de importanță medicală datorită rolului pe care îl joacă, de marker tumoral în cazurile sporadice și ereditare de carcinom medular, și datorită utilizării sale în scop terapeutic adjuvant în hipercalcemia severă și în boala Paget a osului.

Activitatea hipocalcemică a calcitoninei este explicată în primul rând prin inhibarea resorbției osoase mediate de osteoclast și în al doilea rând prin stimularea clearance-ului renal al calciului. Aceste efecte sunt mediate de receptorii de pe osteoclaști și de pe celulele tubulare renale. Calcitonina are efecte suplimentare prin intermediul receptorilor prezenți la nivel cerebral, în tractul gastrointestinal și în sistemul imunitar. Hormonul, de exemplu, exercită efecte analgezice direct pe celulele din hipotalamus și pe structurile legate, posibil prin interacțiunea pe care o are cu receptorii pentru hormonii peptidici înrudiți, printre care peptidul înrudit genei calcitoninei (CGRP) sau amilina. Cel de-al doilea ligand are receptori specifici cu afinitate mare și poate să lege și să declanșeze receptorii pentru calcitonină. Receptorul pentru calcitonină este foarte asemănător din punct de vedere structural cu PTH1R.

Tiroida reprezintă sursa principală de hormon, iar celulele implicate în sinteza calcitoninei iau naștere din țesutul crestei neurale. În timpul embriogenezei, aceste celule migrează în ultimul corp branhial, care este derivat din ultima pungă branhială. La submamiferele vertebrate ultimul corp branhial reprezintă un organ distinct, separat din punct de vedere anatomic de glanda tiroidă; la mamifere glanda ultimului sac branhial fuzionează cu și este încorporat în glanda tiroidă.

Calcitonina reprezintă un lanț peptidic de 32 de aminoacizi. Apare o variabilitate considerabilă a secvenței între specii. Calcitonina de la somon, care se folosește în scop terapeutic, este de 10-100 de ori mai potentă decât formele de la mamifere în ce privește scăderea nivelurilor serice ale calciului.

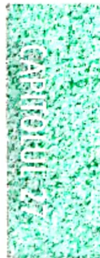
Sunt două gene pentru calcitonină, α și β; controlul transcripțional al acestor gene este complex. Două molecule diferite de ARNm sunt transcrise de la gena α; una este transformată în precursor pentru calcitonină, iar celălalt mesaj este transformat într-un produs alternativ, CGRP. CGRP este sintetizat oriunde apare ARNm al calcitoninei (de exemplu, în carcinomul medular al tiroidei). Gena β, sau CGRP-2, este transcrisă în ARNm pentru CGRP la nivelul sistemului nervos central (SNC); totuși, această genă nu produce calcitonină. CGRP are acțiuni la nivel cardiovascular și poate servi ca neurotransmițător sau poate juca un rol în dezvoltarea SNC.

Nivelul circulant de calcitonină la oameni este mai mic decât la multe alte specii. La om chiar și variații extreme în producția de calcitonină nu modifică metabolismul calciului și al fosforului; nu sunt atribuite efecte definitive deficitului de calcitonină (pacienții tiroidectomizați total care primesc doar substituție cu tiroxină) sau excesul (pacienți cu carcinom medular tiroidian, o tumoră care secretă calcitonină) (Cap. 23). Calcitonina a fost un agent farmacologic util în supresia resorbției osoase în boala Paget (Cap. 29), în osteoporoză (Cap. 28) și în tratamentul hipercalcemiei maligne (vezi „Hipercalcemie"). Cu toate acestea, rolul fiziologic, dacă există, al calcitoninei la om este incert. Pe de altă parte, eliminarea genei pentru calcitonină la șoareci duce la o densitate scăzută a părții minerale la nivel osos, ceea ce sugerează că rolul său biologic la mamifere nu este pe deplin înțeles.

HIPERCALCEMIA

(Vezi și Cap. 26) Hipercalcemia poate fi o manifestare a unei boli grave, precum cancerul, sau poate fi detectată întâmplător cu ocazia testelor de rutină la un pacient fără o afecțiune evidentă. Numărul pacienților recunoscuți cu hipercalcemie asimptomatică, de obicei la hiperparatiroidieni, a crescut în ultima parte a secolului al XX-lea.

Ori de câte ori este confirmată hipercalcemia trebuie stabilit un diagnostic definitiv. Deși hiperparatiroidia, o cauză frecventă de hipercalcemie asimptomatică, este o afecțiune cronică în care manifestările, dacă există, pot apărea doar după luni sau ani, hipercalcemia poate fi, de asemenea, și cea mai precoce formă de manifestare a malignității,



a doua cauză ca frecvență pentru hipercalcemia la adult. Cauzele de hipercalcemie sunt multiple (Tabel 27-1), dar hiperparatiroidismul și cancerul reprezintă aproximativ 90% din cazuri.

Înainte de testările suplimentare pentru confirmarea diagnosticului, este esențial să avem certitudinea că este, într-adevăr, hipercalcemie, și nu un test fals pozitiv. Un diagnostic fals pozitiv de hipercalcemie este, de obicei, rezultatul hemoconcentrației neintenționate din cadrul colectării sau a creșterii nivelurilor proteinelor serice precum albumina. Hipercalcemia este o problemă cronică și este eficient din punct de vedere al costului să obținem mai multe măsurători ale nivelurilor serice ale calciului; nu este obligatoriu ca aceste teste să fie efectuate à jeun.

Caracteristicile clinice ajută în efectuarea diagnosticului diferențial. Hipercalcemia adultului care este asimptomatic se datorează, de obicei, hiperparatiroidismului primar. În hipercalcemia asociată unei malignități, boala nu este ocultă de obicei, mai degrabă, simptomele ale unui neoplasm aduc pacientul la medic, iar hipercalcemia este descoperită în cadrul investigațiilor. În cazul acestor pacienți, intervalul dintre detectarea hipercalcemiei și moarte, mai ales fără un tratament viguros, este, de obicei, sub 6 luni. Prin urmare, dacă un individ asimptomatic a avut hipercalcemie sau vreo manifestare a hipercalcemiei, precum litiază renală mai mult de 1 sau 2 ani, este puțin probabil ca un neoplasm să fie cauza. Cu toate acestea, diagnosticul diferențial între hiperparatiroidismul primar și neoplasmul ocult poate să fie, uneori, dificil, fiind necesară evaluarea atentă, cu atât mai mult cu cât durata hipercalcemiei este necunoscută. Hipercalcemia care nu este cauzată de hiperparatiroidism sau neoplasm poate fi rezultatul acțiunii exagerate a vitaminei D, al turnover-ului crescut al osului din diverse cauze sau al insuficienței renale (Tabel 27-1). Anamneza care să conțină istoricul dietei și al ingestiei de vitamine sau de medicamente se dovedește adesea utilă în diagnosticarea unor cazuri mai puțin frecvente. Testele imune pentru PTH reprezintă principala investigație în stabilirea diagnosticului.

Hipercalcemia de orice cauză poate duce la oboseală, depresie, confuzie, anorexie, greață, vărsături, constipație, defecte tubulare renale reversibile, diureză crescută, interval QT scurt pe ECG și, la unii pacienți, aritmii cardiace. Există variații mari de la un pacient la altul în ce privește relația dintre severitatea hipercalcemiei și simptome. De obicei, simptomele sunt mai frecvente la niveluri ale calciului >2,9-3 mmol/L (11,5-12 mg/dL), dar unii pacienți, chiar și la acest nivel, sunt asimptomatici. Când nivelul calciului ajunge >3,2 mmol/L (13 mg/dL), apar calcificări în rinichi, piele, vase de sânge, plămâni, inimă și stomac, și poate să apară și insuficiență renală, mai ales dacă nivelurile de fosfat din sânge sunt normale sau crescute din cauza funcției renale alterate. Hipercalcemia severă, definită, de obicei, ca fiind ≥3,7-4,5 mmol/L (15-18 mg/dL), reprezintă o urgență, deoarece poate să apară coma sau stopul cardiac.

Tratamentul episodului acut de hipercalcemie este încununat, de obicei, de succes. Tipul tratamentului este în funcție de severitatea hipercalcemiei și de natura simptomelor asociate, care vor fi descrise mai jos.

TABELUL 27-1

CLASIFICAREA CAUZELOR DE HIPERCALCEMIE

I. Legate de paratiroide
- A. Hiperparatiroidism primar
  - 1. Adenoame
  - 2. Neoplazie endocrină multiplă
  - 3. Carcinom
- B. Tratament cu litiu
- C. Hipercalcemia hipocalciurică familială

II. Legate de neoplasme
- A. Tumoră solidă cu metastaze (sân)
- B. Tumoră solidă cu mediere umorală a hipercalcemiei (plămân, rinichi)
- C. Neoplasme hematologice (mielom multiplu, limfom, leucemie)

III. Legate de vitamina D
- A. Intoxicație cu vitamina D
- B. ↑$1,25(OH)_2D$; sarcoidoză și alte boli granulomatoase
- C. Hipercalcemia idiopatică a copilului

IV. Asociat cu turnover osos crescut
- A. Hipertiroidism
- B. Imobilizare
- C. Tiazide
- D. Intoxicație cu vitamina A

V. Asociat cu insuficiența renală
- A. Hiperparatiroidism secundar sever
- B. Intoxicație cu aluminiu
- C. Sindrom lapte-alcalin

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR

Evoluție naturală și incidență

Hiperparatiroidismul primar este o boală generală a metabolismului calciului, al fosforului și al osului, cauzată de secreția crescută de PTH. Nivelurile crescute ale hormonului circulant duc, de obicei, la hipercalcemie și la hipofosfatemie. Sunt variații mari în ceea ce privește manifestările. Pacienții pot avea semne și simptome multiple, printre care nefrolitiază recurentă, ulcer peptic, modificări ale dispoziției și, mai puțin frecvent, resorbție osoasă excesivă. Cu toate acestea, cu o informare mai bună despre boală și cu o folosire mai largă a testelor de screening în mai multe faze, printre care și determinarea nivelului calciului din sânge, diagnosticul este pus frecvent la pacienții care nu au simptome sau prezintă semne minime de boală, altele decât hipercalcemia și nivelurile crescute ale PTH-ului. Manifestările pot fi subtile, iar boala poate avea o evoluție benignă timp de mai mulți ani sau chiar pe parcursul întregii vieți. Forma mai ușoară a bolii este denumită *HPT asimptomatic*. Rareori, hiperparatiroidismul apare sau se agravează brusc și duce la complicații severe, printre care deshidratare marcată și comă, așa-numita criză paratiroidiană hipercalcemică.

Incidenţa anuală a bolii este de 0,2% la pacienţii cu vârsta peste 60 de ani, cu o prevalenţă estimată, printre care şi pacienţi asimptomatici nedescoperiţi, de ≥1%; unele rapoarte sugerează că incidenţa ar putea fi în declin. Dacă se confirmă, aceste estimări în schimbare ar putea reflecta teste de rutină efectuate mai rar pentru testarea calciului seric în ultimii ani, supraestimări precedente în incidenţă sau factori necunoscuţi. Afecţiunea are un vârf al incidenţei între decada a treia şi a cincea, dar apare şi la copiii mici şi la vârstnici.

Etiologie

Tumorile paratiroidiene apar cel mai frecvent ca adenoame izolate, fără alte endocrinopatii. Pot să apară şi în sindroame ereditare, printre care sindroamele MEN. Tumorile paratiroidiene pot să apară şi secundar altor afecţiuni (stimulare excesivă în hiperparatiroidismul secundar, mai ales în insuficienţa renală cronică) sau după alte forme de stimulare excesivă, printre care terapia cu litiu. Aceste etiologii sunt discutate în continuare.

Adenoamele solitare

O singură glandă anormală este responsabilă în cazul a aproximativ 80% dintre pacienţi; anomalia glandei este, de obicei, un neoplasm benign sau un adenom şi rareori un carcinom paratiroidian. Unii chirurgi şi unii patologi raportează că mărirea mai multor glande este frecventă; sunt raportate adenoame duble. La aproximativ 15% dintre pacienţi, toate glandele sunt hiperfuncţionale; *hiperplazia celulei-şef paratiroidiene* este de obicei ereditară şi se asociază frecvent cu alte anomalii endocrine.

Sindroamele ereditare şi tumorile paratiroidiene multiple

Hiperparatiroidismul ereditar poate să apară fără alte anomalii endocrine, dar este de obicei componentă a *sindromului de neoplasme endocrine multiple* (Cap.23). MEN 1 (sindromul Wermer) constă în hiperparatiroidism şi tumori de glandă hipofiză şi de pancreas, adesea asociate cu hipersecreţia gastrică şi cu ulcerul peptic (sindrom Zollinger-Ellison). MEN 2A constă în feocromocitom şi carcinom medular tiroidian, precum şi hiperparatiroidism; MEN 2B are şi alte trăsături, printre care neuroame multiple, dar de obicei nu este prezent hiperparatiroidismul. Fiecare dintre aceste sindroame MEN se transmite într-un mod aparent autozomal dominant, deşi baza genetică pentru MEN1 implică pierdere bialelică a unui supresor tumoral.

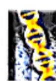
Sindromul tumorii de mandibulă apărut în contextul hiperparatiroidismului (HPT-JT) apare la familiile cu tumori de paratiroide (uneori carcinoame) în asociere cu tumori benigne de mandibulă. Unele rude au hiperparatiroidism şi fără alte endocrinopatii. Această afecţiune este denumită adesea *hiperparatiroidism familial nonsindromic izolat* (FIHP). Sunt ipoteze potrivit cărora aceste familii pot fi exemple de expresii variabile ale altor sindroame, precum MEN 1, MEN 2 sau sindromul HPT-JT, dar ele pot fi şi distincte, cu cauze genetice încă neidentificate.

Fiziopatologie

Adenoamele se localizează cel mai frecvent în glandele paratiroidiene inferioare, dar la 6-10% dintre pacienţi adenoamele paratiroidiene pot fi localizate în timus, tiroidă, pericard sau posterior de esofag. Adenoamele au o greutate de 0,5-5 g, dar pot să ajungă şi până la 10-20 g (glandele normale au o greutate medie de 25 mg). Celulele-şef sunt predominante atât în hiperplazie, cât şi în adenom. În cazul hiperplaziei acestor celule, mărirea de volum poate fi atât de asimetrică, încât unele dintre glandele implicate ar putea să apară, la o investigaţie grosolană, normale. Dacă apare hiperplazie generalizată, examenul histologic relevă un tipar uniform de celule-şef şi de dispariţie de grăsime chiar şi în absenţa unei măriri a greutăţii glandei. Astfel, examinarea la microscop a specimenelor de biopsie este esenţială pentru interpretarea descoperirilor din cadrul intervenţiei chirurgicale.

Frecvent, carcinomul paratiroidian nu este agresiv. Dacă intervenţia chirurgicală se efectuează în stadiile incipiente şi se rezecă întreaga glandă, fără ruptura capsulei, pacienţii au o rată bună de supravieţuire, fără recurenţe. Carcinomul paratiroidian recurent creşte, de obicei, lent, se extinde în zona gâtului, putându-se efectua intervenţia chirurgicală a bolii recurente. Cu toate acestea, uneori carcinomul paratiroidian este mai agresiv, cu metastaze la distanţă (plămân, ficat şi os), descoperite înaintea primei intervenţii. Se poate dovedi dificil de apreciat iniţial dacă o tumoră primară este carcinom; înaintea invaziei tumorale pot apărea mitoză crescută şi fibroză accentuată a stromei glandulare. Diagnosticul se face adesea retrospectiv. Hiperparatiroidismul din cadrul unui carcinom paratiroidian poate fi imposibil de diferenţiat de alte forme de hiperparatiroidism primar, dar este, de obicei, mai sever din punct de vedere al tabloului clinic. Un indiciu care să orienteze spre diagnostic este oferit de gradul de creştere al nivelului calciului. Valori ale calciului de 3,5-3,7 mmol/L (14-15 mg/dL) apar frecvent în cazul carcinoamelor şi pot avertiza chirurgul să scoată glanda anormală, având grijă să nu rupă capsula. Ultimele descoperiri în ce priveşte baza genetică a carcinomului paratiroidian (diferit de adenomul benign) recomandă necesitatea screeningului familial (vezi în continuare).

DEFECTE GENETICE ASOCIATE CU HIPERPARATIROIDISMUL



La fel ca în alte cazuri de neoplasm, au fost identificate două tipuri fundamentale de defecte genetice în tumorile de glandă paratiroidă: (1) activitatea exagerată a protooncogenelor şi (2) pierderea funcţiei genelor supresoare tumorale. Prima, prin definiţie, poate duce la o creştere celulară necontrolată şi să funcţioneze prin activarea unei singure alele a genei responsabile (mutaţii cu câştig de funcţie), în timp ce a doua necesită pierderea funcţiei ambelor copii alelice. Pierderea bialelică de funcţie a unei gene supresoare tumorale este de obicei caracterizată

printr-un defect pe toate celulele și de o deleție/mutație somatică suplimentară în tumoră (Fig. 27-3).

Mutațiile locusului genei *MEN 1*, care codează proteina MENIN, de pe cromozomul 11q13, sunt responsabile de MEN 1; alela normală a acestei gene se potrivește definiției de genă supresor tumorală. Moștenirea unei alele mutante în acest sindrom ereditar, urmat de pierderea celeilalte alele prin mutația celulei somatice, duce la expansiune monoclonală și la dezvoltare tumorală. În plus, la aproximativ 15-20% dintre adenoamele paratiroidiene sporadice ambele alele ale locusului *MEN 1* de pe cromozomul 11 sunt șterse somatic, sugerând că același defect resposabil de MEN 1 poate să ducă și la boala sporadică (Fig. 27-3*A*). Compatibil cu ipoteza Knudson pentru neoplazie în două etape în anumite sindroame canceroase moștenite, abordarea precedentă a hiperparatiroidismului în sindroamele ereditare reflectă nevoia unui singur eveniment de mutație care să declanșeze creșterea monoclonală. La adenoamele sporadice, care apar mai târziu în cursul vieții, două evenimente somatice diferite trebuie să apară înainte ca gena *MEN1* să devină ineficientă.

Alte anti-oncogene care probabil sunt implicate în hiperparatiroidism includ o genă încă neidentificată, asociată cromozomului 1p, care apare la 40% dintre adenoamele paratiroidiene sporadice, și o genă asociată cromozomului Xp11 la pacienții cu hiperparatiroidism secundar și insuficiență renală care au progresat spre hiperparatiroidism „terțiar“, cunoscut acum ca reflectând creșterile monoclonale din glandele anterior hiperplazice.

Un pattern mai complex, nerezolvat complet, apare cu defecte genetice și carcinom paratiroidian. Pare a fi cauzat de pierderea bialelică a unei copii funcționale a genei *HRPT2* (sau CDC73), identificată inițial ca fiind cauza sindromului HPT-JT. Câteva mutații inactivatoare au fost identificate în HRPT2 (aflat pe cromozomul 1q21-31), care codează o proteină formată din 531 de aminoacizi numită parafibromin. Mutațiile genetice răspunzătoare ale HRPT2 par a fi necesare, dar nu suficiente, pentru cancerul paratiroidian.

În general, detectarea defectelor genetice suplimentare la aceste sindroame asociate tumorilor paratiroidiene și variațiile din expresia fenotipului/penetranței indică

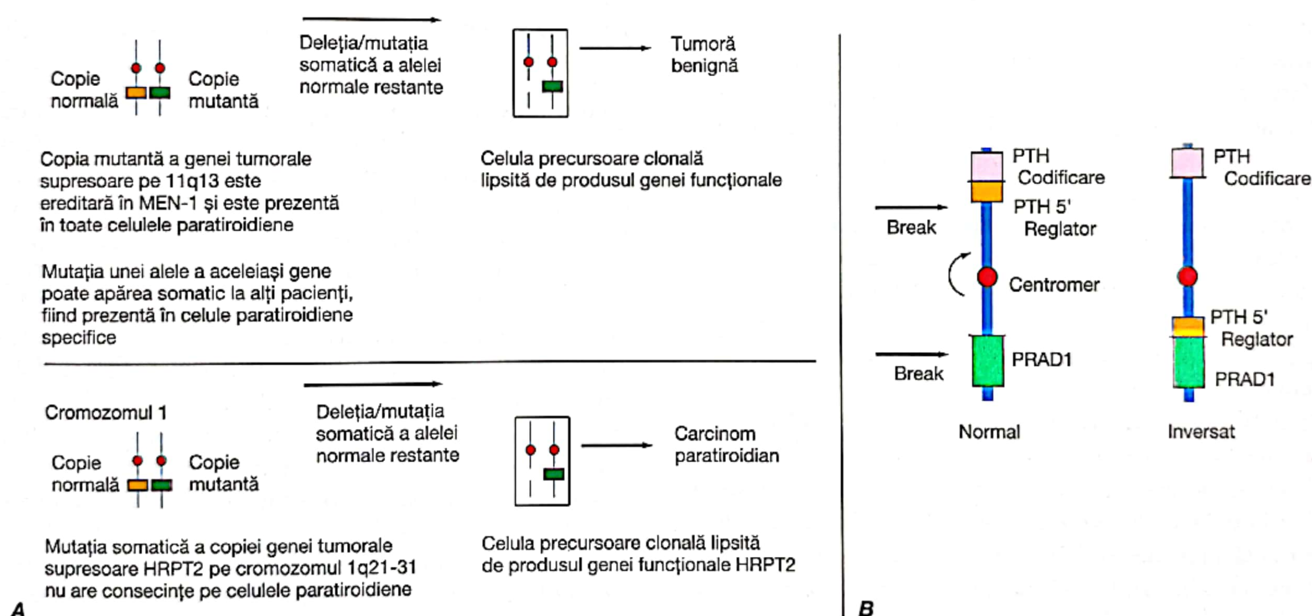


FIGURA 27-3

A: Diagramă schematică ce indică evenimentele moleculare în suspiciunea de tumoră. Pacientul cu anomalie ereditară (neoplazie endocrină multiplă sau MEN) este imaginat ca având un defect genetic moștenit pe cromozomul 11 de la un părinte afectat, dar o copie a genei normale este prezentă de la celălalt părinte. În tumorile monoclonale (tumori benigne) un eveniment somatic (aici deleția cromozomială parțială) înlătură gena normală rămasă dintr-o celulă. În tumorile nonereditare au loc două mutații somatice succesive, fiind un proces care durează mai mult. Indiferent de cale, celula, deprivată de influența de reglare a creșterii realizată de această genă, are o creștere nereglată și devine o tumoră. Un locus genetic diferit, care implică pierderea genei supresoare tumorale denumită HRPT2, este implicat în patogenia carcinomului paratiroidian. (*După A. Arnold: J Clin Endocrine Metab 77:1108, 1993. Copyright 1993, The Endocrine Society.*) **B: Ilustrare schematică a mecanismului și a consecinței rearanjării și a expresiei exagerate a protooncogenei PRAD1** (inversie pericentromerică a cromozomului 11) în carcinoamele paratiroidiene. Expresia excesivă a PRAD 1 (o proteină de control a ciclului celular, ciclina D_1) de către promotorul foarte activ al genei PTH de la nivelul celulei paratiroidiene contribuie la excesul de proliferare celulară. (*După J. Habener și colab.,în L. DeGroot, J.L. Jameson [ed.]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001; cu autorizație.*)

multitudinea de factori genetici responsabili. Cu toate acestea, posibilitatea de a detecta prezența factorilor genetici a dus la un management mai bun al membrilor familiei pacienților identificați cu sindroame ereditare precum MEN 1, MEN 2 și HPT-JT.

O contribuție importantă a studiilor despre originea genetică a carcinomului paratiroidian a fost înțelegerea faptului că mutațiile implică o cale diferită decât cea responsabilă de mărirea benignă a glandei. Spre deosebire de patogeneza alterărilor genetice din cancerul de colon, unde leziunile evoluează de la adenoame benigne la boală malignă prin modificări genetice progresive, modificările apărute frecvent în majoritatea cancerelor paratiroidiene (mutații *HRPT2*) sunt rareori prezente în adenoamele paratiroidiene sporadice.

Anomaliile genei *Rb* au fost primele descoperite în cancerul paratiroidian. Gena *Rb*, o genă supresoare tumorală aflată pe cromozomul 13q14, a fost asociată inițial cu retinoblastomul, dar ulterior a fost demonstrată contribuția ei și în alte neoplasme, printre care și carcinomul paratiroidian. Studiile inițiale au demonstrat deleții ale alelei genei *Rb* în mai multe carcinoame paratiroidiene și scăderi sau chiar lipsa expresiei proteinei Rb. Totuși, deoarece apar frecvent deleții multiple în cromozomul 13 și în cazul altor gene în afară de locusul Rb (cu descoperiri similare în unele carcinoame pituitare), este posibil ca alte gene supresoare tumorale de pe cromozomul 13 să joace un rol în carcinomul paratiroidian.

Studiul cancerului paratiroidian găsit la unii pacienți cu sindrom HPT-JT a dus la identificarea unui rol mai important pentru mutațiile genei *HRPT2* la majoritatea carcinoamelor paratiroidiene, printre care și cele care apar sporadic, fără o asociere aparentă cu sindromul HPT-JT. Mutații în regiunea de codare au fost identificate la 75-80% dintre toate cancerele paratiroidiene studiate, ceea ce duce la concluzia că, prin adunarea mutațiilor presupuse în regiunile care nu codează, acest defect genetic poate fi găsit în toate carcinoamele paratiroidiene. Deosebit de importantă a fost descoperirea că în câteva cancere paratiroidiene sporadice au fost găsite mutații germline; acest lucru, la rândul său, a dus la investigarea atentă a familiilor acestor pacienți și la o nouă indicație clinică pentru testare genetică în acest cadru.

Hipercalcemia care apare la membrii familiei (care au și ei mutații germline) poate duce la descoperirea tumorilor paratiroidiene premaligne în cursul intervenției chirurgicale pe paratiroide.

Per total, se pare că există o multitudine de factori în cancerul paratiroidian, în plus față de genele *HRPT2* și *Rb*, deși mutația genei *HRPT2* este cea mai constantă anomalie. *RET* codează un receptor de tip tirozin kinază; mutațiile germline specifice moștenite duc la activarea unui component al receptorului, explicând astfel modul autozomal dominant de transmitere și debutul relativ precoce al neoplaziei. În sindromul MEN 2 protooncogena *RET* poate fi responsabilă pentru afecțiunea descoperită cel mai precoce, afecțiunea policlonală (hiperplazia celulei C, care este apoi transformată într-o creștere clonală abundentă – un carcinom medular cu participarea altor defecte genetice încă necaracterizate).

La unele adenoame paratiroidiene a fost identificată activarea unei protooncogene (Fig. 27-3B). O translocație reciprocă implicând cromozomul 11 a fost identificată și se juxtapune promotorului genei pentru *PTH* împotriva unui produs genic numit *PRAD-1*, codând o proteină a ciclinei D care joacă un rol cheie în diviziunea celulară normală. Astfel, translocația plus alte mecanisme care duc la o expresie exagerată echivalentă a ciclinei D1 se găsesc în 20-40% dintre adenoamele paratiroidiene.

Experimentele pe șoareci au confirmat rolul unor defecte genetice majore identificate în bolile paratiroidiene și în sindroamele MEN. Pierderea locusului pentru gena *MEN1* sau exprimarea exagerată a protooncogenei *PRAD-1* sau protooncogena *RET* modificată au fost analizate prin manipulare genetică la șoareci cu apariția previzibilă de tumori paratiroidiene sau de carcinom medular.

Semne și simptome

Jumătate sau mai mult de jumătate dintre pacienții cu hiperparatiroidism sunt asimptomatici. În loturile în care pacienții sunt urmăriți fără operație, până la 80% sunt clasificați ca fiind asimptomatici. Manifestările hiperparatiroidismului includ în primul rând rinichii și scheletul. Implicarea renală, din cauza fie a depozitării calciului în parenchimul renal, fie a nefrolitiazei recurente, a fost descoperită la 60-70% dintre pacienți înainte de anul 1970. Descoperite rapid, complicațiile renale apar la < 20% din pacienții din loturile mari. Calculii renali sunt formați fie din oxalat de calciu, fie din fosfat de calciu. La unii pacienți episoadele repetate de nefrolitiază sau formarea de calculi mari pot duce la obstrucție de tract urinar, infecție și pierdere de funcție renală. Nefrocalcinoza poate duce la scăderea funcției renale și la retenție de fosfat.

Manifestarea osoasă tipică pentru hiperparatiroidism este *osteita fibroasă chistică*, ce apărea la 10-25% dintre pacienții din loturile de acum 50 de ani. Histologic, elementele patognomonice sunt creșterea numărului de osteoclaste multinucleate gigantice în zonele dantelate de pe suprafața osului (lacune Howship) și o substituire a elementelor normale celulare și din măduva hematogenă cu țesut fibros. Modificările radiologice includ resorbția vârfului falangelor și subperiostală. În ultimii ani osteita fibroasă chistică apare foarte rar în hiperparatiroidismul primar, probabil datorită detectării mai precoce a bolii.

Absorbțiometria duală cu raze X (DEXA) a coloanei vertebrale oferă aproximări cantitative reproductibile (în limita a câteva procente) ale densității osoase. În mod asemănător, densitatea osoasă la nivelul extremităților poate fi cuantificată prin densitometria șoldului sau a zonei distale a radiusului pe o porțiune aleasă să fie în primul

rând corticală. CT este o tehnică sensibilă pentru estimarea densității coloanei, dar reproductibilitatea CT-ului standard nu depășește 5%. Tehnicile mai noi de CT (spiral, CT „extrem") sunt mai reproductibile, dar sunt disponibile doar într-un număr limitat de centre. Densitatea osului cortical este redusă, în timp ce a osului spongios, mai ales din coloană, este păstrată. Pacienții simptomatici pot avea disfuncții ale SNC, de nerv periferic și de mușchi, tract gastrointestinal și de articulații. S-a demonstrat că manifestările neuropsihiatrice severe pot fi ameliorate prin paratiroidectomie. Când apar la pacienții simptomatici, manifestările neuromusculare pot include slăbiciune musculară, fatigabilitate și atrofie musculară și pot să nu fie atât de zgomotoase încât să sugereze o afectare neuromusculară primară. Aspectul particular este regresia completă a bolii neuromusculare după corecția chirurgicală a hiperparatiroidismului.

Manifestările gastrointestinale sunt uneori subtile și includ acuze abdominale vagi și tulburări gastrice și pancreatice. Și de această dată, cauza și efectul sunt neclare. Pacienții cu MEN 1 și hiperparatiroidism pot dezvolta ulcer duodenal din cauza tumorilor pancreatice asociate, care secretă cantități excesive de gastrină (sindrom Zollinger-Ellison). Pancreatita a fost descoperită în asociere cu hiperparatiroidismul, dar incidența și mecanismul nu au fost descoperite.

O atenție deosebită a fost acordată în ultimii ani manifestărilor și strategiilor de tratament optim pentru hiperparatiroidism asimptomatic. Această formă este acum prevalentă. *Hiperparatiroidismul primar asimptomatic* este definit prin hiperparatiroidism confirmat biochimic (nivel de PTH crescut sau neașteptat de normal în raport cu hipercalcemia) cu absența semnelor și a simptomelor asociate în mod normal cu hiperparatiroidismul sever, printre care boala renală sau de os.

În ultimele două decenii, au fost ținute trei conferințe în Statele Unite, cea mai recentă având loc în 2008. Dezbaterile publicate includ discuțiile pe tema unor manifestări mai subtile ale bolii, istoria sa naturală (fără paratiroidectomie) și ghiduri atât pentru indicații chirurgicale, cât și de monitorizare medicală la pacienții care nu au fost operați.

Problemele importante sunt deteriorarea cardiovasculară posibilă, prezența simptomelor neuropsihiatrice subtile și statusul pe termen lung al integrității scheletale la pacienții care nu au fost tratați chirurgical. Consensul actual este că monitorizarea medicală este preferabilă corecției chirurgicale la unii pacienți cu hiperparatiroidism. Recomandarea actuală este ca pacienții cu boală ușoară, definită prin criterii specifice (Tabel 27-2), pot fi urmăriți prin ghiduri de management (Tabel 27-3). Cu toate acestea, există o incertitudine în creștere în ceea ce privește manifestările subtile ale bolii și dacă intervenția chirurgicală este, într-adevăr, indicată în aceste cazuri. Printre probleme este și demonstrarea unei eventuale (> 8 ani) deteriorări a densității minerale osoase după o decadă de stabilitate relativă. Este îngrijorător faptul că această deteriorare în densitatea osoasă, apărută tardiv la pacienții neoperați, ar putea contribui semnificativ la bine-cunoscutul risc de fractură dependent de vârstă (osteoporoză). Un studiu a raportat îmbunătățiri semnificative și susținute în densitatea osoasă minerală după paratiroidectomia reușită, apărând iar problema beneficiului chirurgiei. Alte studii randomizate nu au raportat avantaje majore ale intervenției chirurgicale.

Boli cardiovasculare ca hipertrofia ventriculară stângă, defectele de funcție cardiacă și disfuncția endotelială au fost raportate ca fiind reversibile la pacienții europeni cu boală simptomatică mai severă postoperator, ceea ce a dus la multe studii ale acestor afectări cardiovasculare la pacienții cu forme de boală mai ușoare. Au fost raportate disfuncții endoteliale la pacienții cu hiperparatiroidism asimptomatic ușor, dar experții susțin că trebuie făcute investigații suplimentare, mai ales dacă afecțiunea este reversibilă cu tratament chirurgical.

Un subiect de interes deosebit și de dezbatere este evaluarea statutului neuropsihic și al calității vieții legate de sănătate (QOL) la pacienții cu hiperparatiroidism atât înainte de

TABELUL 27-2

GHIDURI PENTRU CHIRURGIE ÎN HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR ASIMPTOMATIC[a]

PARAMETRU	INDICAȚIE
Calciu seric (peste normal)	>1 mg/dL
Ca urinar pe 24 de ore	Fără indicații
Clearance-ul creatininei (calculat)	Dacă < 60 mL/min
Densitate osoasă	Scorul T < -2,5 la oricare dintre cele 3 locuri[b]
Vârstă	<50

[a] J. P. Bilezikian și colab.: J Clin Endocrinol Metab 94:335, 2009.
[b] Coloana vertebrală, radiusul distal, șoldul.

TABELUL 27-3

GHIDURI PENTRU MONITORIZAREA HIPERPARATIROIDISMULUI PRIMAR ASIMPTOMATIC[a]

PARAMETRU	INDICAȚIE
Calciu seric	Anual
Calciul urinar pe 24 de ore	Nu se recomandă
Clearance-ul creatininei	Nu se recomandă
Creatinină serică[b]	Anual
Densitate osoasă	Anual (3 locuri)[a]

[a] Ghiduri actualizate (J. P. Bilezikian și colab.: J Clin Endocrinol Metab 94:335, 2009).
[b] Clearance-ul creatininei calculat după ecuația Cockcroft-Gault sau MDRD.

intervenția chirurgicală, cât și la răspunsul la paratiroidectomie. Mai multe studii observaționale sugerează îmbunătățiri considerabile în simptomatologie după operație. Studii randomizate chirurgicale comparativ cu cele observaționale au demonstrat rezultate neconcluzive, mai ales în privința beneficiilor chirurgiei. Majoritatea studiilor raportează că hiperparatiroidismul este asociat cu simptome neuropsihiatrice crescute, astfel încât problema rămâne un factor semnificativ în deciziile legate de impactul chirurgiei în această afecțiune.

DIAGNOSTIC

Dianosticul se bazează pe detectarea unui nivel al PTH-ului imunoreactiv mare la pacienții cu hipercalcemie asimptomatică (vezi „Diagnostic diferențial: teste speciale"). Fosfatul seric este, de obicei, scăzut, dar poate fi și normal, mai ales dacă pacientul prezintă insuficiență renală.

În scopul îmbunătățirii rolului lor în oferirea de informații despre metabolismul PTH (așa cum s-a discutat mai sus), s-a făcut o serie de modificări în testele pentru PTH. Testele de primă generație se bazau pe dislocarea PTH-ului marcat radiologic de pe anticorpii care reacționau cu PTH-ul (adesea și fragmente de PTH). Testele imunometrice sau dublu-anticorp (un anticorp direcționat împotriva porțiunii carboxi-terminale a PTH-ului intact pentru a captura hormonul și un al doilea anticorp marcat radiologic sau enzimatic care este direcționat împotriva porțiunii amino-terminale a PTH-ului intact) au îmbunătățit semnificativ diferențierea diagnostică a testelor prin eliminarea interferenței din partea fragmentelor circulante biologic inactive, detectate de testele originale de primă generație. Testele dublu-anticorp se numesc acum de generație a doua. Astfel de teste au fost înlocuite în unele centre și laboratoare cu teste de generația a treia, după ce a fost descoperit că fragmente mari de PTH, cărora le lipsesc doar porțiunea amino-terminală extremă a moleculei de PTH, sunt prezente și în sânge și sunt detectate, incorect, drept PTH. Aceste fragmente amino-terminale trunchiate de PTH au fost împiedicate din înregistrările din testele de a treia generație prin folosirea unui anticorp de detecție îndreptat împotriva epitopului amino-terminal extrem. Aceste teste ar putea fi folositoare pentru studiile științifice, precum și în managementul bolii renale cronice, dar consensul este că atât testele de generație a doua, cât și testele de generație a treia sunt folositoare în diagnosticul hiperparatiroidismului primar și în diagnosticul bolii de turnover înalt osos în boala cronică de rinichi.

Multe teste bazate pe răspunsul renal la excesul de PTH (clearance renal al calciului și al fosfatului; fosfatul, clorura și magneziul din sânge; AMPc urinar sau nefrogen) au fost folosite în decadele precedente. Aceste teste au o specificitate scăzută pentru hiperparatiroidism și, astfel, nu sunt eficiente din punct de vedere al costului; au fost înlocuite cu testele imune pentru PTH, combinate cu măsurători simultane ale calciului sangvin (Fig. 27-4).

TRATAMENT Hiperparatiroidism

Excizia chirurgicală a țesutului paratiroidian anormal este terapia definitivă în această boală. Așa cum a fost expus mai sus, supravegherea medicală fără operație pentru pacienții cu boală ușoară, asimptomatică, este, totuși, preferată de unii medici și de unii pacienți, mai ales în cazul pacienților vârstnici. Dovezile care favorizează chirurgia, dacă este fezabilă din punct de vedere medical, sunt în creștere din cauza preocupărilor în ceea ce privește bolile scheletale, cardiovasculare și neuropsihiatrice, chiar și în hiperparatiroidismul ușor.

Se practică două abordări chirurgicale. Procedura de paratiroidectomie convențională presupunea explorarea regiunii gâtului sub anestezie generală; această procedură este înlocuită în tot mai multe centre, când este posibil, cu o procedură destinată bolnavului ambulatoriu, care presupune anestezie locală, operația fiind denumită *paratiroidectomie invazivă minimă*.

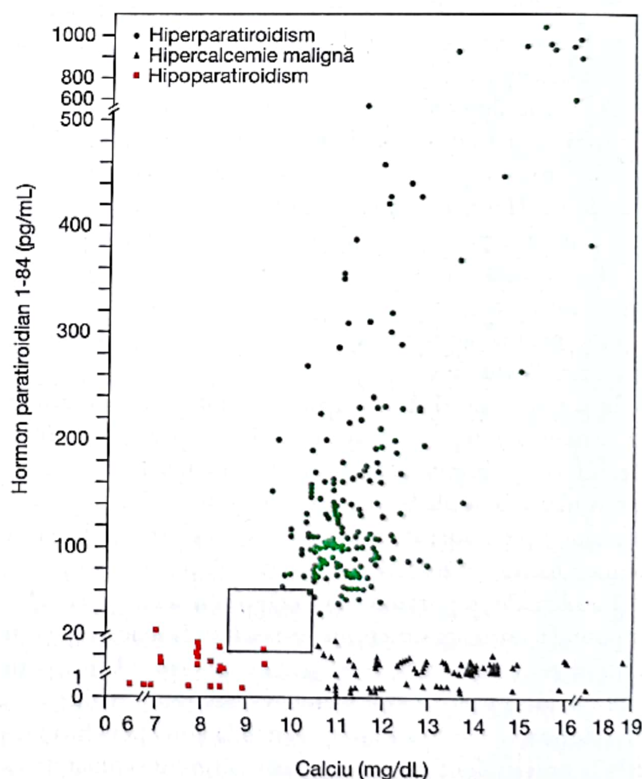


FIGURA 27-4
Nivelurile imunoreactive ale hormonului paratiroidian (PTH) detectat la pacienții cu hiperparatiroidism primar, hipercalcemie malignă și hipoparatiroidism. Zona din chenar reprezintă limitele superioară și normală ale calciului din sânge și/sau PTH imunoreactiv. *(După S. R. Nussbaum, J. T. Potts, Jr., în L. DeGroot, J. L. Jameson [ed.]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001; cu autorizație.)*

Explorarea paratiroidei este solicitantă şi trebuie efectuată de un chirurg cu experienţă. O serie de aspecte ajută în prezicerea patologiei (de exemplu, multiple glande anormale în cazurile familiale). Cu toate acestea, o serie de decizii critice în ceea ce priveşte managementul pot fi luate numai intraoperator.

În cazul chirurgiei convenţionale, o abordare încă se bazează pe perspectiva potrivit căreia doar o singură glandă este anormală (adenomul). Dacă se găseşte o glandă mărită, atunci trebuie căutată o glandă normală. În acest caz, dacă biopsia unei glande de dimensiuni normale confirmă normalitatea sa histologică (şi funcţionalitatea presupusă), nu mai este nevoie de nicio altă investigaţie, biopsie sau excizie suplimentară. La cealaltă extremă este punctul de vedere minoritar potrivit căruia toate cele patru glande trebuie căutate şi majoritatea ţesutului paratiroidian trebuie îndepărtat. Îngrijorarea în legătură cu primul punct de vedere este că rata de recurenţă a hiperparatiroidismului poate fi mare, dacă se neglijează o a doua glandă anormală; în această eventualitate ar putea însemna o intervenţie chirurgicală care nu era necesară şi o rată inacceptabilă de hipoparatiroidism. Dacă se găsesc glande normale în asociere cu o glandă mărită, excizia adenomului solitar duce, de obicei, la vindecare sau măcar la ani de lipsă a simptomelor. Studiile de urmărire îndeaproape pe termen lung au demonstrat că ratele de recurenţă sunt limitate.

Recent, a crescut experienţa în ceea ce priveşte noile metode chirurgicale, care presupun o abordare minim invazivă, ghidată printr-o localizare preoperatorie îmbunătăţită, şi teste intraoperatorii de monitorizare a PTH-ului. Scanările cu CT cu o singură emisie de fotoni făcute preoperator cu ^{99m}Tc sestamibi (SPECT) se folosesc pentru descoperirea localizării glandei anormale şi pentru recoltări intraoperatorii de PTH înainte şi la intervale de 5 minute după îndepărtarea unui adenom, cu scopul confirmării unei scăderi rapide (> 50%) către valori normale ale PTH-ului. În câteva centre, o combinaţie dintre o imagistică preoperatorie cu sestamibi, anestezia plexului cervical, o incizie chirugicală minimă şi măsurători intraoperatorii ale PTH-ului au dus la un bun management chirurgical al pacientului în ambulatoriu cu un avantaj clar în beneficiul costului, comparativ cu anestezia generală şi cu chirurgia de gât mai extinsă. Utilizarea acestor metode minim invazive necesită o judecată clinică pentru a selecta pacienţii la care este puţin probabil să apară o boală a mai multor glande (de exemplu, MEN sau hiperparatiroidism secundar). Acceptarea din ce în ce mai crescută a acestei tehnici şi confortul ei pentru pacient au scăzut pragul pentru chirurgie.

De obicei severitatea hipercalcemiei reprezintă un indiciu preoperator pentru carcinomul paratiroidian. În astfel de cazuri, când se face explorarea gâtului, ţesutul ar trebui să fie excizat considerabil; a se avea grijă să nu se rupă capsula, ceea ce ar duce la diseminarea de celule tumorale la nivel local.

Hiperplazia glandulară multiplă, precum cea din cazurile familiale, este o provocare mai mare pentru managementul chirurgical. Odată stabilit diagnosticul de hiperplazie, toate glandele trebuie identificate. Au fost propuse două scheme de management chirurgical. Una este de a îndepărta total trei glande, cu excizia parţială a celei de-a patra, având grijă să se păstreze un aport sangvin bun pentru glanda restantă. Alţi chirurgi susţin paratiroidectomia totală, cu transplantul imediat al unei porţiuni dintr-o glandă paratiroidiană excizată în muşchii antebraţului, în ideea că excizia chirurgicală se face mai uşor din situl ectopic din braţ, dacă apare hiperfuncţie recurentă.

La o minoritate dintre cazuri, dacă nu se găsesc glande paratiroidiene anormale, trebuie discutată probabilitatea unei explorări suplimentare. Există cazuri documentate de cinci sau şase glande paratiroidiene cu localizări neobişnuite ale adenoamelor la nivel mediastinal.

Dacă se indică o explorare paratiroidiană suplimentară, tehnicile minim invazive pentru localizarea preoperatorie, printre care ultrasunetele, CT şi scanarea cu izotopi, se combină cu prelevarea de probe la nivel venos şi/sau arteriografie digitală selectivă în unul dintre centrele specializate în astfel de proceduri. Monitorizarea intraoperatorie a nivelului de PTH prin teste imune rapide poate fi utilă în ghidarea intrachirurgicală. Într-un centru au fost reuşite tratamente pe termen lung prin embolizarea selectivă sau prin injectarea unor cantităţi mari de soluţie de contrast în circulaţia arterială terminală care irigă tumora paratiroidiană.

O scădere a nivelului calciului seric are loc la 24 de ore după operaţia chirurgicală reuşită; de obicei nivelul calciului scade la valori sub cele normale timp de 3-5 zile, până când ţesutul paratiroidian restant revine la secreţie hormonală deplină. Hipocalcemia postoperatorie acută este probabilă doar dacă sunt prezente deficite de minerale în os sau dacă injuria tuturor glandelor paratiroidiene normale se face intraoperator. În general, sunt puţine probleme care pot apărea la pacienţii cu boală necomplicată, cum ar fi cei cu adenom solitar (majoritatea), care nu au boală osoasă simptomatică sau un deficit mare în mineralizarea osoasă, care au niveluri normale ale vitaminei D şi ale magneziului şi care au funcţii normale renală şi gastrointestinală. Extensia hipocalcemiei postoperatorii variază în funcţie de abordarea chirurgicală. Dacă se face biopsia tuturor glandelor, hipocalcemia poate fi simptomatică şi mult mai prelungită. Hipocalcemia este frecvent simptomatică după o explorare paratiroidiană secundară, mai ales când ţesutul paratiroidian normal a fost scos la prima operaţie şi când manipularea şi/sau biopsia glandelor

normale rămase sunt mai extinse în scopul căutării adenomului care lipsește.

Pacienții cu hiperparatiroidism au o absorbție intestinală a calciului eficientă datorită nivelurilor crescute ale $1{,}25(OH)_2D$, stimulate de excesul de PTH. Odată ce hipocalcemia este un semn de reușită chirurgicală, pacienții pot primi un aport mare de calciu sau suplimente orale de calciu. Deși este prezentă hipocalcemia ușoară, majoritatea pacienților nu necesită terapie parenterală. Dacă nivelul calciului seric scade < 2 mmol/L (8 mg/dL) și *dacă în același timp nivelul de fosfat crește*, trebuie avută în vedere posibilitatea ca operația chirurgicală să fi dus la hipoparatiroidism. Odată cu o hipocalcemie neașteptată, hipomagneziemia coexistentă trebuie luată în considerare, deoarece interferează cu secreția de PTH și duce la hipoparatiroidism funcțional (Cap. 25).

Semnele de hipocalcemie includ simptome ca: spasmul muscular, o stare de anxietate și semne Chvostek și Trousseau pozitive, cuplate cu un nivel al calciului constant la o valoare < 2 mmol/L (8 mg/dL). Calciul administrat parenteral la un nivel scăzut trebuie să fie instituit în caz de hipocalcemie simptomatică. Rata și durata terapiei i.v. sunt determinate de severitatea simptomelor și de răspunsul la tratament al calciului seric. O perfuzie de 0,5-2 mg/kg pe oră sau 30-100 mL/oră sau o soluție de 1 mg/mL este de obicei suficientă pentru a ameliora simptomatologia. De obicei, terapia parenterală este necesară doar câteva zile. Dacă simptomele se agravează sau dacă este nevoie de calciu parenteral > 2-3 zile, terapia cu analog de vitamină D și/sau calciu oral (2-4 g/zi) ar trebui începută (vezi mai jos). Are un raport bun cost-eficiență utilizarea calcitriolului (doze de 0,5-1 μg/zi) datorită rapidității debutului efectului și încetării prompte a acțiunii la întrerupere, în comparație cu alte forme de vitamină D. O creștere a calciului sangvin după câteva luni de înlocuitor de vitamină D poate însemna revenirea funcției paratiroidiene la normal. Este indicat, de asemenea, să se monitorizeze PTH-ul seric în mod seriat pentru a estima funcția glandulară la acești pacienți.

Dacă există deficit de magneziu, acesta poate complica evoluția postoperatorie, deoarece scade secreția de PTH. Este recomandat ca hipomagneziemia să fie corectată oricând este descoperită. Suplimentul de magneziu poate fi eficient dacă este administrat oral (de exemplu, $MgCl_2$, $MgOH_2$), iar înlocuirea parenterală se face frecvent, pentru a asigura recuperarea postoperatorie dacă deficitul de magneziu este suspicionat a fi cauzat de hipomagneziemie. Deoarece efectul deprimant al magneziului pe funcția nervului central și a celui periferic nu apare decât la niveluri < 2 mmol/L (normal este 0,8-1,2 mmol/L), substituirea parenterală poate fi administrată rapid. O doză cumulată de 0,5-1 mmol/kg de greutate corporală poate fi administrată în caz de hipomagneziemie severă; totuși, frecvent dozele totale de 20-40 mmol sunt suficiente.

MANAGEMENT MEDICAL Ghidurile pentru recomandările chirurgicale, dacă sunt fezabile (Tabel 27-2), la fel ca și monitorizarea pacienților cu hiperparatiroidism asimptomatic care aleg să nu facă paratiroidectomie (Tabel 27-3), reflectă schimbările pe parcursul timpului de la prima conferință pe această temă, care a avut loc în anul 1990. Monitorizarea medicală în schimbul chirurgiei este încă acceptată, dar este clar că intervenția chirurgicală este opțiunea cel mai frecvent recomandată din cauza motivelor descrise mai sus. Ghidurile care favorizează chirurgia includ și scăderea la nivelul recomandat al calciului seric crescut, o atenție sporită pentru integritatea scheletului prin referire la masa scheletală de vârf (scoruri T) față de densitatea osoasă ajustată în funcție de vârstă (scoruri Z) și prezența de fracturi de fragilitate. Celelalte modificări trecute în cele două ghiduri (Tabelele 27-2 și 27-3) reflectă experiența acumulată și considerațiile practice, printre care și dificultatea în cuantificarea colectărilor de urină. Deși ghidurile sunt utile, importanța raționamentelor fiecărui pacient în parte și a medicului său și preferințele lor sunt superioare în toate recomandările.

Când nu se alege intervenția chirurgicală sau când nu este fezabilă din punct de vedere medical, crește interesul pentru valoarea potențială a terapiilor medicamentoase specifice. Nu există experiență pe termen lung în ce privește rezultatele clinice specifice cum ar fi prevenirea fracturii, dar a fost stabilit faptul că bifosfonații cresc densitatea minerală osoasă în mod substanțial, fără să schimbe calciul seric (la fel ca și estrogenul, dar acesta nu este favorizat din cauza efectelor adverse pe alte organe). Calcimimeticele care reduc secreția de PTH scad și calciul, dar nu afectează densitatea osoasă (BMD).

ALTE CAUZE DE HIPERCALCEMIE LEGATE DE GLANDELE PARATIROIDIENE

Tratamentul cu litiu

Litiul, folosit în tratamentul depresiei bipolare și în alte afecțiuni psihiatrice, duce la hipercalcemie la aproximativ 10% dintre pacienții care urmează acest tratament. Hipercalcemia este dependentă de tratamentul continuu cu litiu, apărând remisiuni și recurențe când se întrerupe și se reîncepe tratamentul cu litiu. Adenoamele paratiroidiene apărute la unii pacienți cu hipercalcemie care au urmat terapie cu litiu pot reflecta prezența unei tumori paratiroidiene independente; nu trebuie implicat un efect permanent al litiului pe creșterea glandei paratiroidiene, deoarece majoritatea pacienților au hipercalcemie reversibilă la întreruperea tratamentului cu litiu. Cu toate acestea, stimularea îndelungată a replicării celulei paratiroidiene de către litiu poate duce la dezvoltarea de adenoame (așa cum s-a documentat în hiperparatiroidismul secundar și în insuficiența renală).

La nivelurile atinse în sângele pacienților tratați, litiul poate schimba curba de secreție a PTH-ului spre dreapta ca răspuns la calciu; de exemplu, niveluri mai mari de calciu sunt necesare pentru a scădea secreția de PTH, probabil acționând la nivelul senzorului pentru calciu (vezi mai jos). Acest efect poate duce la creșteri ale nivelurilor de PTH și consecutiv la hipercalcemie la indivizi altfel sănătoși. Din fericire, de obicei sunt medicații alternative pentru boala psihiatrică de bază. Chirurgia paratiroidiană nu este recomandată decât dacă hipercalcemia și nivelurile crescute ale PTH-ului persistă după ce se întrerupe litiul.

BOLI GENETICE CARE DUC LA SINDROAME DE TIP HIPERPARATIROIDIAN

Hipercalcemia hipocalciurică familială (FHH)

FHH (denumită și *hipercalcemia benignă familială*) este o afecțiune cu transmitere autozomal dominantă. Indivizii afectați sunt descoperiți datorită hipercalcemiei asimptomatice. FHH, care este cauzată de o mutație inactivatoare a unei singure alele a receptorului senzorial de calciu (vezi mai jos), presupune un nivel neconcordant de normal sau chiar crescut al secreției de PTH, în timp ce boala Jansen, o altă boală hipercalcemică, extrem de rară, este cauzată de un receptor constitutiv activ PTH/PTHrP în țesuturile țintă. Atât FHH, cât și boala Jansen, nu constituie tulburări de creștere a glandelor paratiroidiene.

Fiziopatologia FHH este astăzi cunoscută. Defectul primar este o detectare anormală a calciului din sânge de către glanda paratiroidiană și de către tubul renal, ceea ce duce la o secreție inadecvată de PTH și la reabsorbție renală de calciu. Receptorul senzorial al calciului este un membru al celei de-a treia familii de receptori GPCR (tip C sau III). Receptorul răspunde la concentrațiile crescute ale lichidului extracelular prin suprimarea secreției de PTH prin semnalizare cu mesager secund, făcând astfel reglare prin feedback negativ a secreției de PTH.Mai multe mutații inactivatoare în receptorul pentru calciu au fost identificate la pacienții cu FHH. Aceste mutații scad capacitatea senzorului de legare a calciului și receptorii mutanți funcționează ca și cum nivelurile de calciu din sânge ar fi scăzute; secreția excesivă de PTH apare de la o glandă altfel normală. Aproximativ două treimi dintre pacienții cu FHH au mutații în regiunea de codare proteică a genei. Treimea rămasă a rudelor poate avea mutații în promotorul genei sau poate implica niște mecanisme încă necunoscute în alte regiuni ale genomului identificate prin studii trasate (de exemplu, cromozomii 19p și 19q).

Încă dinainte de elucidarea fiziopatologiei FHH, dovezile clinice abundente au servit la separarea bolii de hiperparatiroidismul primar; aceste aspecte clinice sunt încă utile în diagnosticul diferențial. Pacienții cu hiperparatiroidism primar au reabsorbție renală de calciu < 99%, în timp ce majoritatea pacienților cu FHH au reabsorbție > 99%. Hipercalcemia din FHH se poate detecta de obicei la membrii afectați ai rudelor în prima decadă de viață, în timp ce hipercalcemia rareori apare la pacienții cu hiperparatiroidism primar sau sindroame MEN care au < 10 ani. PTH poate fi crescut în FHH, dar valorile sunt frecvent normale sau mai joase pentru același nivel de creștere a calciului care se observă la pacienții cu hiperparatiroidism primar. Chirurgia paratiroidiană efectuată la puțini dintre pacienții cu FHH înainte ca sindromul să fie înțeles a dus la hipoparatiroidism permanent; cu toate acestea, hipocalciuria persistă, ceea ce a stabilit că hipocalciuria nu este dependentă de PTH (acum se știe că este datorată unui receptors enzorial al calciului anormal de la nivel renal).

Pacienții cu FHH au puține semne și simptome și nu sunt prezente alte anomalii endocrine. Majoritatea pacienților sunt descoperiți prin screeningul familial după ce s-a descoperit hipercalcemia la un proband. La acei pacienți operați neintenționat, paratiroidele apăreau normale sau moderat hiperplaziate. Chirurgia paratiroidiană nu este potrivită și nici tratamentul medical nu pare a fi necesar pentru a scădea calciul la pacienții asimptomatici. O excepție frapantă de la regulă împotriva chirurgiei paratiroidiene în acest sindrom este apariția, de obicei în căsniciile consangvine (datorită rarității de mutații genice), a unui status homozigot sau compus heterozigot, ceea ce duce la o afectare severă a funcției receptorului senzorial al calciului. În acest caz, de hipercalcemie severă neonatală, paratiroidectomia totală este obligatorie. Cazurile rare, dar bine documentate, de hipercalcemie hipocalciurică dobândită, sunt cauzate de anticorpii anti-receptor senzorial al calciului. Acestea par a fi o complicație a unei boli autoimune subiacente și răspund la terapii direcționate împotriva acesteia.

Boala Jansen

Mutațiile activatoare ale receptorului PTH/PTHrP (PTH1R) au fost identificate ca fiind cauza acestui sindrom autozomal dominant rar. Deoarece mutațiile duc la funcționarea componentei receptorului, o copie anormală a receptorului mutant este suficientă pentru a provoca boala, astfel contabilizând pentru rolul său dominant în transmitere. Afecțiunea se caracterizează prin nanism cu membre scurte din cauza reglării anormale a maturării condrocitare în cartilajele de creștere ale acelui os, care sunt formate prin proces encondral. La adulți sunt numeroase anomalii osoase, printre care și arii multiple de resorbție chistică asemănătoare celor din hiperparatiroidismul sever. Hipercalcemia și hipofosfatemia cu nivel scăzut sau nedetectabil de PTH apar frecvent. Patogeneza anomaliilor cartilajului de creștere din boala Jansen a fost confirmată prin experimente transgenice în care expresia țintă a receptorului mutant PTH/PTHrP la stratul de condrocite proliferante ale cartilajului de creștere a imitat câteva aspecte ale bolii la om. Figura 27-5 ilustrează o parte dintre aceste mutații genetice din glanda paratiroidă sau celule țintă ale PTH care afectează metabolismul Ca^{2+}.

HIPERCALCEMIA ASOCIATĂ NEOPLASMULUI

Sindroame clinice și mecanism ale hipercalcemiei

Hipercalcemia din bolile maligne este frecventă (apărând la până la 20% dintre pacienții cu cancer, mai ales la anumite tipuri de tumori, cum ar fi carcinomul pulmonar), adesea severă și dificil de tratat, și, rareori, dificil de deosebit de hiperparatiroidismul primar. Deși bolile maligne sunt adesea evidente clinic sau ușor detectabile datorită istoricului medical, hipercalcemia poate să apară și din cauza unei tumori oculte. În trecut se credea că hipercalcemia asociată cu bolile maligne se datorează invaziei locale și distrugerii de os de către celulele tumorale; astăzi se cunosc multe cazuri care rezultă din elaborarea de către celulele maligne a mediatorilor umorali ai hipercalcemiei. PTHrP este agentul umoral responsabil în majoritatea tumorilor care determină hipercalcemie.

Caracterul histologic al tumorii este mai important decât extensia metastazelor scheletale în prezicerea hipercalcemiei. Carcinomul cu celule mici (celula ovăz) și adenocarcinomul plămânului, cu toate că majoritatea tumorilor pulmonare se asociază cu metastaze scheletale, rareori duc la hipercalcemie.Prin contrast, mulți pacienți cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase fac hipercalcemie.Studiile

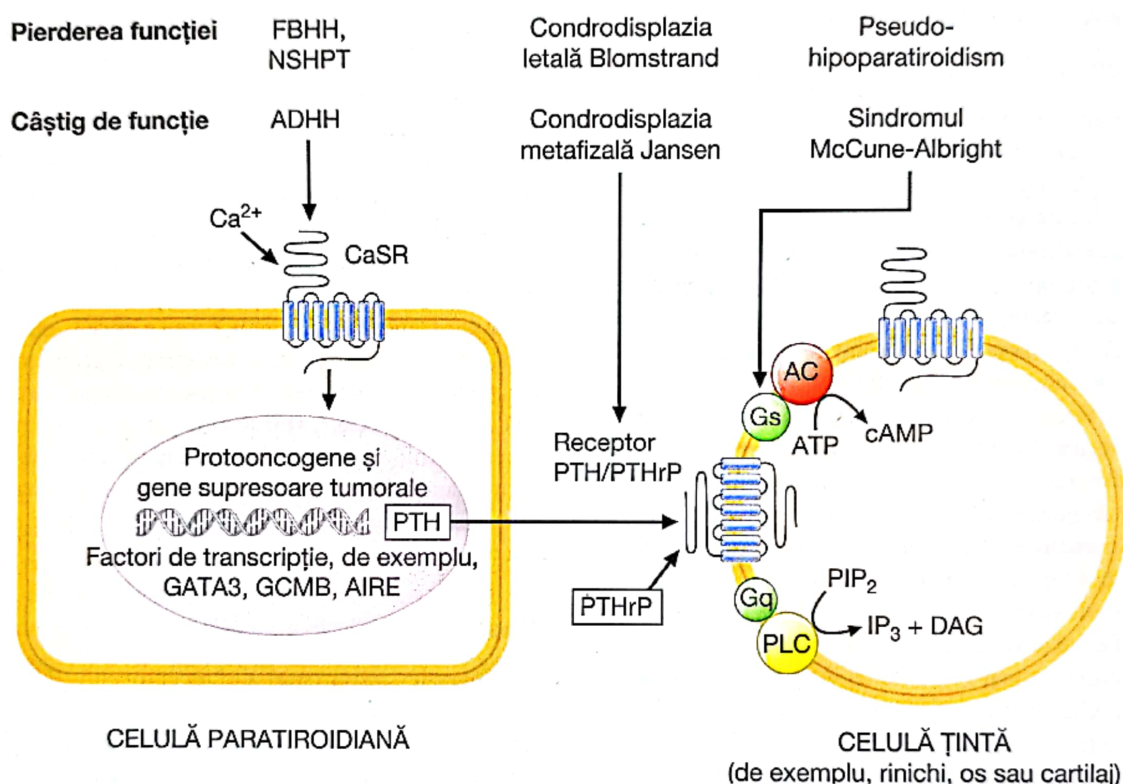


FIGURA 27-5

Ilustrarea unor mutații genetice care alterează metabolismul calciului prin efecte pe celulele paratiroidiene sau celulele țintă ale acțiunii PTH. Modificările producției de PTH de către celula paratiroidiană pot fi cauzate de modificările răspunsului la calciu din lichidul extracelular (Ca^{2+}) care este detectat prin intermediul receptorului senzorial al calciului (CaSR). În plus, PTH (sau PTHrP) poate arăta o eficacitate scăzută a celulelor țintă, printre care celulele tubulare proximale, prin funcția alterată a receptorului (PTH/PTHrP) sau prin proteinele de semnalizare a transducției, proteine G ca $G_S\alpha$, care se leagă de adenilat ciclază (AC), enzima responsabilă de producerea AMPc [ilustrat și ca Gq, care activează calea alternativă a transmisiei semnalului la receptor, implicând generarea de inositol trifosfat (IP_3) sau de diacilglicerol (DAG)]. Mutații heterozigote de tip pierdere de funcție la nivelul CaSR duc la hipercalcemia hipocalciurică familială benignă (FBHH), la mutații homozigote (ambele alele suferă mutații) și la hiperparatiroidism neonatal sever (NSHPT); câștigul de funcție heterozigot duce la hipocalcemia hipercalciurică autozomal dominantă (ADHH). Alte defecte în funcția celulei paratiroidiene pot apărea la nivelul reglării genei (oncogene sau gene supresoare tumorale) sau al factorilor de transcripție care sunt discutați în text. Condroplastia letală Blomstrand este cauzată de mutații homozigote sau compus heterozigote de tip pierdere de funcție de la nivelul receptorului PTH/PTHrP, o afecțiune neonatală letală, în timp ce pseudohipoparatiroidismul implică o inactivare la nivelul proteinelor G, mutații specifice care elimină sau reduc activitatea $G_S\alpha$ la nivel renal (vezi în text pentru detalii). Condroplazia metafizară Jansen și sindromul McCune-Albright reprezintă mutații de tip „câștig de funcție" pentru receptorul PTH/PTHrP și respectiv, pentru proteina $G_S\alpha$.

histologice ale osului la pacienții cu carcinom pulmonar epidermoid sau cu celule scuamoase în situsurile invadate de tumori, precum și în arii îndepărtate de invazia tumorală, au arătat resorbție osoasă crescută.

Două mecanisme principale de hipercalcemie sunt operative în cancerul hipercalcemic. Multe tumori solide asociate cu hipercalcemia, în special tumori renale sau cu celule scuamoase, produc și secretă PTHrP, care duce la creșterea resorbției osoase și mediază hipercalcemia prin acțiuni sistemice pe schelet. Alternativ, invazia directă a măduvei hematogene apare în bolile maligne hematologice ca leucemie, limfom și mielom multiplu. Limfokinele și citokinele (printre care și PTHrP) produse de celulele implicate în răspunsul măduvei la tumori promovează resorbția osoasă prin distrucție locală. O serie de hormoni, analogi hormonali, citokine și factori de creștere au fost implicați în urma testelor clinice, a testelor in vitro sau a izolării chimice. Factorul etiologic produs de limfocitele normale activate și de celulele mielomului și ale limfomului, numit inițial *factor activator al osteoclastului*, acum pare a reprezenta acțiunea biologică a mai multor citokine diferite, probabil interleukina 1 și limfotoxina sau factorul de necroză tumorală (TNF). În unele limfoame apare un al treilea mecanism datorat creșterii nivelului de $1,25(OH)_2D$ din sânge, produs de limfocitele anormale.

În cazul mecanismului mai obișnuit denumit, de obicei, *hipercalcemia de malignitate umorală*, tumorile solide (în special cancerele de plămân și de rinichi), în care metastazele osoase sunt absente, minime sau nedetectabile clinic, secretă PTHrP măsurabil prin teste imune. Secreția tumorală de factor PTH-like, PTHrP, activează PTH1R, rezultând o fiziopatologie foarte asemănătoare hiperparatiroidismului. Tabloul clinic se aseamănă hiperparatiroidismului primar (hipofosfatemia acompaniază hipercalcemia), iar eliminarea sau regresia tumorii primare duce la dispariția hipercalcemiei.

La fel ca la hiperparatiroidieni, pacienții cu hipercalcemie de malignitate umorală au excreție crescută la nivel urinar de AMPc nefrogen, hipofosfatemie și clearance crescut al fosfatului urinar. Cu toate acestea, în hipercalcemia de malignitate umorală, PTH-ul imunoreactiv este nedetectabil sau suprimat, făcând diagnosticul diferențial mai ușor. Alte aspecte ale bolii diferă de cele din hiperparatiroidismul pur. Deși acțiunile biologice ale PTH și PTHrP sunt exercitate prin intermediul aceluiași receptor, diferențele subtile în activarea receptorilor de către cei doi liganzi trebuie să fie răspunzătoare de unele discordanțe în fiziopatologie, când apare un exces al unui peptid. Alte citokine elaborate de malignitate pot contribui suplimentar la variațiile de la hiperparatiroidism la acești pacienți. Pacienții cu hipercalcemie de malignitate umorală pot avea niveluri scăzute sau normale de $1,25(OH)_2D$ în loc de niveluri crescute ca în hiperparatiroidismul pur. Unii pacienți cu hipercalcemie de malignitate umorală au resorbție osteoblastică neînsoțită de răspuns osteoblastic sau de formare osoasă, sugerând inhibarea cuplării normale a formării osoase cu resorbția.

O serie de teste (simplu sau dublu anticorp cu epitopi diferiți) a fost dezvoltat cu scopul detectării de PTHrP. Majoritatea datelor indică faptul că nivelurile de PTHrP circulant sunt nedetectabile (sau scăzute) la indivizii normali, excepția fiind sarcina (nivel mare în laptele uman), și crescute la majoritatea pacienților cu cancer cu sindrom umoral. Mecanismele etiologice în hipercalcemia din cancer pot fi multiple la același pacient. De exemplu, în carcinomul de sân (metastazat la os) și într-un tip particular de limfom cu celule T/leucemie inițiate de virusul I limfotrofic cu celule T, hipercalcemia este cauzată de liza directă locală a osului, precum și de un mecanism umoral care implică exces de producție de PTHrP. Hiperparatiroidismul a fost descris în asociere cu sindromul de cancer umoral și, rareori, hiperparatiroidismul ectopic a fost raportat ca fiind cauzat de secreția de PTH de către tumoră.

Probleme de diagnostic

Nivelurile de PTH măsurate prin tehnica de dublu anticorpi sunt nedetectabile sau extrem de mici în hipercalcemia tumorală, așa cum se așteaptă să fie în cazul mijlocirii hipercalcemiei de către un factor diferit de PTH (hipercalcemia suprimă glandele paratiroidiene normale). Un pacient cu simptome minime cu hipercalcemie și nivel scăzut sau nedetectabil de PTH trebuie cercetat pentru un posibil neoplasm (cu excepția rarelor cazuri de hiperparatiroidism ectopic).

De obicei diagnosticul hipercalcemiei din cancer nu este dificil, deoarece simptomele tumorale sunt proeminente la momentul la care se detectează hipercalcemia. Într-adevăr, hipercalcemia poate fi descoperită întâmplător în timpul unor analize de rutină pentru un pacient cunoscut sau suspect de neoplazie. Suspiciunea clinică potrivit căreia neoplasmul este cauza hipercalcemiei este sporită când sunt și alte semne sau simptome de proces paraneoplazic, printre care pierdere ponderală, fatigabilitate, slăbiciune musculară sau rash cutanat neexplicat, sau când sunt prezente simptomele specifice pentru o tumoră anume. Tumorile cu celule scuamoase asociază cel mai frecvent hipercalcemie, mai ales în cazul tumorilor pulmonare, renale, de cap, gât și tract urogenital. Examinările radiologice se pot concentra pe aceste arii când dovezile clinice sunt neclare. Scanările osoase cu bifosfonați marcați cu technețiu sunt folositoare pentru detectarea metastazelor osteolitice; sensibilitatea este mare, dar specificitatea este scăzută; rezultatele trebuie să fie confirmate prin radiografiile obișnuite, pentru a fi siguri că ariile cu aport crescut se datorează metastazelor osteolitice per se. Biopsiile de măduvă osoasă sunt utile la pacienții cu anemie sau frotiuri anormale de sânge periferic.

TRATAMENT **Hipercalcemia asociată neoplasmului**

Tratamentul hipercalcemiei maligne este îndreptat întâi către controlul tumorii; reducerea masei tumorale de obicei corectează hipercalcemia. Dacă un pacient

are hipercalcemie severă, încă este o șansă bună pentru terapie tumorală eficientă, iar tratamentul hipercalcemiei trebuie să fie viguros în timp ce se așteaptă rezultatele terapiei definitive. Dacă hipercalcemia apare în stadiile tardive ale tumorii rezistente la terapie antitumorală, tratamentul hipercalcemiei trebuie să fie judicios, deoarece nivelurile crescute ale calciului pot avea un efect sedativ ușor. Terapiile standard pentru hipercalcemie (discutate în continuare) sunt aplicabile pacienților cu neoplasm.

HIPERCALCEMIA LEGATĂ DE VITAMINA D

Hipercalcemia legată de vitamina D poate fi după ingestiei excesive sau unui metabolism anormal al vitaminei. Metabolismul anormal al vitaminei apare de obicei în asociere cu o afecțiune granulomatoasă răspândită. Metabolismul vitaminei D este reglat atent, în special activitatea 1α-hidroxilazei renale, enzima responsabilă de producerea de $1,25(OH)_2D$ (Cap. 25). Reglarea 1α-hidroxilazei și supresia normală a feedback-ului de către $1,25(OH)_2D$ par să fie mai puțin eficiente la copii decât la adulți și acționează slab, dacă nu cumva deloc, în situsuri diferite de tubul renal; aceste fenomene ar putea explica apariția de cazuri de hipercalcemie secundare producției excesive de $1,25(OH)_2D_3$ la copiii cu sindrom Williams (vezi mai jos) și la adulții cu sarcoidoză sau limfom.

Intoxicația cu vitamina D

Ingestia cronică a unei doze de 40-100 de ori mai mari decât necesarul fiziologic de vitamină D (valori > 40 000-100 000 U/zi) este necesară pentru a produce hipercalcemie semnificativă la indivizii normali. Limita superioară a aportului din dietă este de 2 000 U/zi (50 μg/zi) la adulți, datorită preocupării în ceea ce privește efectele potențial toxice ale dozelor suprafiziologice cumulate. Aceste recomandări sunt considerate acum prea stricte, deoarece unele estimări spun că vârstnicii din țările nordice ar putea avea nevoie de 2 000 U/zi sau mai mult pentru a preveni insuficiența de vitamină D.

Hipercalcemia din intoxicația cu vitamină D este cauzată de acțiunea biologică excesivă a vitaminei, posibil mai degrabă ca o consecință a nivelurilor crescute ale 25(OH)D decât simpla creștere a nivelurilor metabolitului activ $1,25(OH)_2D$ (al doilea poate să nu fie crescut în intoxicația cu vitamină D). 25(OH)D are o acțiune clară, chiar dacă slabă, la nivel intestinal și osos. Producția de 25(OH)D este mai slab reglată decât este producția de $1,25(OH)_2D$. De aici concentrațiile de 25(OH)D sunt crescute semnificativ la pacienții cu exces de aport de vitamină D.

Diagnosticul este demonstrat prin documentarea nivelurilor crescute ale 25(OH)D peste 100 mg/mL. Hipercalcemia se controlează de obicei prin restricția aportului de calciu din dietă și prin atenție sporită pentru hidratare. Aceste măsuri plus întreruperea vitaminei D duc, de obicei, la rezoluția hipercalcemiei. Cu toate acestea, depozitele din grăsime pot fi substanțiale, iar intoxicația cu vitamină D poate persista câteva săptămâni după ce s-a sistat ingestia de vitamină D. Acești pacienți răspund la glucocorticoizi, care în doze de 100 mg/zi de hidrocortizon sau ale echivalenteleor sale, aduc, de obicei, nivelurile de calciu seric la normal pe parcursul câtorva zile; intoxicația severă poate necesita terapie intensivă.

Sarcoidoza și alte boli granulomatoase

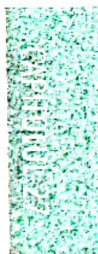
Pacienții cu sarcoidoză și alte boli granulomatoase, printre care tuberculoza și infestațiile fungice, dezvoltă exces de $1,25(OH)_2D$ în macrofage sau alte celule din granuloame. Într-adevăr, nivelurile crescute ale $1,25(OH)_2D$ au fost descoperite la pacienții anefrici cu sarcoidoză și hipercalcemie. Macrofagele obținute din țesutul granulomatos convertesc 25(OH)D la $1,25(OH)_2D$ la o rată crescută. Este o corelație pozitivă la pacienții cu sarcoidoză între nivelurile 25(OH)D (care reflectă aportul de vitamină D) și concentrațiile circulante ale $1,25(OH)_2D$, în timp ce în mod normal nu apare o creștere a $1,25(OH)_2D$ odată cu creșterea nivelurilor 25(OH)D, din cauza unor mecanisme multiple de feedback care controlează 1α-hidroxilaza renală (Cap. 25). Reglarea obișnuită a producției de metabolit activ de către calciu și fosfat sau de către PTH nu funcționează la acești pacienți. Clearance-ul de $1,25(OH)_2D$ din sânge poate fi scăzut și în sarcoidoză. Nivelurile de PTH sunt frecvent scăzute, iar nivelurile de $1,25(OH)_2D$ sunt crescute, dar hiperparatiroidismul primar și sarcoidoza pot coexista la unii pacienți.

Managementul hipercalcemiei poate fi adesea obținut prin evitarea expunerii excesive la soare și prin limitarea aportului de vitamină D și de calciu. Foarte probabil, totuși, ca sensibilitatea anormală la vitamina D și reglarea anormală a sintezei de $1,25(OH)_2D$ să persiste atât timp cât boala este activă. Alternativ, glucocorticoizii în echivalent de 100 mg/zi de hidrocortizon sau doze echivalente de glucocorticoizi pot ajuta la controlul hipercalcemiei. Glucocorticoizii par a acționa prin blocarea producției excesive de $1,25(OH)_2D$, la fel ca și răspunsul său în organele țintă.

Hipercalcemia idiopatică a copilului

Această boală rară, denumită de obicei *sindrom Williams*, este o boală autozomal dominantă, caracterizată prin defecte congenitale de dezvoltare multiple, printre care stenoza supravalvulară aortică, retard mintal, facies elfin în asociere cu hipercalcemia cauzată de sensibilitatea anormală la vitamina D. Hipercalcemia asociată cu acest sindrom a fost găsită prima dată în Anglia după fortificarea laptelui cu vitamină D. Anomaliile cardiace și de dezvoltare au fost descrise independent, dar legătura dintre aceste defecte și hipercalcemie nu a fost descrisă decât mai târziu. Nivelurile de $1,25(OH)_2D$ pot fi crescute, variind de la 46 la 120 nmol/L (150-500 pg/mL). Mecanismul sensibilității anormale la vitamina D și al nivelurilor circulante crescute de $1,25(OH)_2D$ este încă neclar. Studiile sugerează faptul că mutațiile genetice care implică microdeleții la locusul





elastinei și posibil și alte gene de pe cromozomul 7 pot juca un rol în patogenie.

HIPERCALCEMIA ASOCIATĂ CU TURNOVER OSOS CRESCUT

Hipertiroidia

Până la 20% dintre pacienții hipertiroidieni au niveluri normal crescute sau ușor crescute ale concentrațiilor calciului seric; hipercalciuria este și mai frecventă. Hipercalcemia este cauzată de turnoverul osos crescut, resorbția osoasă depășind formarea de os. Creșterile severe ale calciului nu sunt caracteristice, iar prezența lor sugerează o boală concomitentă, ca hiperparatiroidismul. De obicei diagnosticul este evident, dar semnele de hiperparatiroidism pot fi uneori ascunse, în special la vârstnici (Cap. 4). Hipercalcemia este administrată prin tratamentul hipertiroidiei. Dovezile că hormonul stimulant al secreției tiroidiene (TSH) are efect protector pe os sugerează faptul că nivelurile suprimate ale acestuia joacă un rol în hipercalcemie.

Imobilizarea

Imobilizarea reprezintă o cauză rară de hipercalcemie la adulți în absența unei boli asociate, dar poate duce la hipercalcemie la copii și la adolescenți, în special după accidentele suferite la nivelul măduvei spinării, paraplegie sau cvadriplegie. După vindecare, hipercalcemia de la copii revine, de obicei, la normal.

Mecanismul pare să implice o nepotrivire între formarea și resorbția de os: prima este scăzută, iar a doua crescută. Hipercalciuria și mobilizarea crescută a calciului scheletal pot să apară și în cazul indivizilor sănătoși supuși repausului prelungit la pat, deși hipercalcemia este neobișnuită. Imobilizarea unui adult cu o boală care asociază turnover osos crescut, ca boala Paget, poate duce la hipercalcemie.

Tiazidele

Administrarea de benzotiadiazine (tiazide) poate provoca hipercalcemia la pacienții cu rate crescute ale turnover-ului osos, de exemplu la cei cu hipoparatiroidismul tratat cu doze mari de vitamină D. În mod tradițional, tiazidele se asociază cu agravarea hipercalcemiei în hiperparatiroidismul primar, dar acest efect poate fi vizibil și în alte stări de turnover osos crescut. Mecanismul acțiunii tiazidelor este complex. Administrarea cronică de tiazide duce la o reducere a calciului urinar; efectul hipocalciuric pare să reflecte intensificarea reabsorbției de sodiu și de calciu la nivel tubular proximal, ca răspuns la depleția de sodiu. O parte din acest efect renal se datorează creșterii acțiunii PTH-ului și este mai accentuată la indivizii cu secreție intactă de PTH. Cu toate acestea, tiazidele determină hipocalciurie la pacienții hipoparatiroidieni care iau doze mari de vitamină D și supliment de calciu oral, dacă aportul de sodiu este restricționat. Această descoperire reprezintă motivul pentru care tiazidele se folosesc ca un adjuvant în terapia pacienților hipoparatiroidieni, așa cum va fi discutat în continuare. Administrarea de tiazide la indivizii sănătoși duce la o creștere tranzitorie a calciului din sânge (de obicei în parametri normali) care revine la nivelurile precedente după o săptămână sau mai mult de administrare continuă. Dacă funcția hormonală și metabolismele osos și calcic sunt normale, controlurile homeostatice sunt reinițializate pentru a contracara efectul tiazidelor de creștere a calciului. Dacă apare hiperparatiroidism sau turnover osos crescut din altă cauză, mecanismele care mențin homeostazia sunt ineficiente. Efectele anormale ale tiazidelor pe metabolismul calciului dispar în decurs de câteva zile de la încetarea tratamentului.

Intoxicația cu vitamina A

Intoxicația cu vitamina A este o cauză rară de hipercalcemie și reprezintă cel mai frecvent un efect advers al diverselor tendințe în materie de dietă. Nivelurile calciului pot fi crescute până în intervalul de 3-3,5 mmol/L (12-14 mg/dL) după ingestia de 50 000-100 000 de unități de vitamină A zilnic (de 10-20 de ori minimul necesar zilnic). Trăsăturile tipice ale hipercalcemiei severe includ fatigabilitatea, anorexia și, în unele cazuri, dureri osoase și musculare severe. Se crede că aportul în exces de vitamină A duce la o creștere a resorbției osoase.

Diagnosticul se stabilește în funcție de istoric și de măsurătorile nivelurilor serice de vitamină A. Uneori radiografiile scheletale arată calcificări periostale, mai ales la mâini. Retragerea vitaminei duce, de obicei, la dispariția promptă a hipercalcemiei și la reversibilitatea modificărilor scheletale. La fel ca în cazul intoxicației cu vitamină D, administrarea de 100 mg/zi de hidrocortizon sau echivalente duce la o revenire rapidă a nivelului calciului la normal.

HIPERCALCEMIA ASOCIATĂ INSUFICIENȚEI RENALE

Hiperparatiroidismul secundar sever

Patogenia hiperparatiroidismului secundar în boala cronică de rinichi este incomplet înțeles. Rezistența la nivelurile normale ale PTH-ului reprezintă un factor important care contribuie la dezvoltarea hipocalcemiei, care, la rândul său, reprezintă un stimul pentru mărirea glandei paratiroide. Cu toate acestea, ultimele descoperiri au arătat că o creștere a producției de FGF23 de către osteocite (și posibil osteoblaste) în os apare cu mult timp înainte să fie detectată o creștere a PTH-ului. FGF23 este un inhibitor potent al 1α-hidroxilazei, iar reducerea $1{,}25(OH)_2$ vitaminei D dependente de FGF23 poate fi un stimul important pentru dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar.

Hiperparatiroidismul secundar apare nu numai la pacienții cu insuficiență renală, dar și la cei cu osteomalacie cauzată de factori multipli (Cap. 25), printre care și deficitul de acțiune a vitaminei D și PHP (răspuns deficitar al receptorului la PTH). Pentru ambele afecțiuni hipocalcemia pare

să fie numitorul comun în inițierea dezvoltării hiperparatiroidismului secundar. Hiperparatiroidismul primar (1°) și secundar (2°) pot fi deosebite conceptual de creșterea autonomă a glandelor paratiroide în hiperparatiroidismul primar (presupus ireversibil) și de răspunsul adaptativ al paratiroidelor la hiperparatiroidismul secundar (tipic reversibil). De fapt, inversarea pe parcursul săptămânilor de la un model anormal de secreție, presupus a fi însoțit de involuția masei glandelor paratiroide la normal, are loc la pacienții cu osteomalacie, care au fost tratați eficient cu calciu și vitamină D. Totuși, acum este recunoscut faptul că o creștere puternică clonală (ireversibilă) poate apărea în insuficiența renală cronică tratată necorespunzător timp îndelungat [de exemplu, hiperparatiroidism terțiar (3°); vezi subcapitolul „Tratament", mai jos].

Pacienții cu hiperparatiroidism secundar pot avea dureri osoase, calcificări ectopice și prurit. Boala osoasă la pacienții cu hiperparatiroidism secundar și cu boală cronică de rinichi se numește *osteodistrofie renală* și afectează în primul rând turnover-ul osos. Cu toate acestea, osteomalacia poate să apară frecvent și poate fi legată de nivelurile circulante ale FGF23.

Alte două boli de schelet au fost asociate frecvent în trecut pacienților cu CKD tratați prin dializă îndelungată, care au primit linganzi de fosfat ce conțin aluminiu. Depozitele de aluminiu din os (vezi „Intoxicația cu aluminiu") determină un tablou asemănător osteomalaciei. Cealaltă entitate este un status cu un turnover osos scăzut, denumită boală osoasă „aplastică" sau „adinamică"; nivelurile PTH-ului sunt mai joase decât cele tipice pentru pacienții CKD cu hiperparatiroidism secundar. Se crede că această afecțiune este cauzată, cel puțin parțial, de supresia excesivă a PTH-ului, care poate fi și mai mare decât cea estimată anterior, prin prisma dovezilor că o parte din PTH-ul imunoreactiv detectat de testele cele mai comerciale nu reprezintă toată molecula biologic activă (așa cum s-a discutat mai sus), dar că ar consta în fragmente trunchiate amino-terminale care nu activează PTH1R.

TRATAMENT **Hiperparatiroidism secundar**

Terapia medicamentoasă de revenire a hiperparatiroidismului secundar la CKD include reducerea fosfatului sangvin în exces prin restricție de fosfat din dietă, prin utilizarea antiacidelor neabsorbabile și prin administrare atentă de calcitriol (0,25-2 μg/zi) sau de analogi. Carbonatul de calciu a devenit preferat în fața antiacidelor cu conținut de aluminiu, pentru prevenirea bolii osoase induse de aluminiu. Cu toate acestea, gelurile sintetice care leagă fosfatul (printre care sevelamerul) se folosesc acum frecvent, având avantajul că evită atât retenția de aluminiu, cât și creșterea excesivă a calciului. Calcitriolul intravenos (sau analogii săi) administrat în câteva pulsuri în fiecare săptămână ajută la controlul hiperparatiroidismului secundar. Terapia medicamentoasă agresivă administrată atent poate duce uneori la vindecarea hiperparatiroidismului și la dispariția simptomelor.

Uneori pacienții prezintă manifestări severe ale hiperparatiroidismului secundar, printre care hipercalcemie, prurit, calcificări extrascheletale și dureri osoase, în ciuda eforturilor medicale agresive de suprimare a hiperparatiroidismului. Hipersecreția de PTH care nu mai răspunde la terapia medicamentoasă, un status de hiperparatiroidism sever la pacienții cu insuficiență renală care necesită intervenție chirurgicală, a fost denumită *hiperparatiroidism terțiar*. Chirurgia paratiroidiană este necesară pentru a controla această condiție. Bazată pe dovezile genetice din examinarea mostrelor tumorale de la acești pacienți, apariția funcției paratiroidiene autonome se datorează unei creșteri puternice monoclonale a uneia sau a mai multor glande paratiroidiene hiperplazice. Răspunsul adaptativ a devenit un factor independent care contribuie la boală; aceste dovezi par a sublinia importanța managementului medical optim de reducere a răspunsului proliferativ al celulelor paratiroidiene care facilitează schimbările genetice ireversibile.

Intoxicația cu aluminiu

Intoxicația cu aluminiu (și frecvent și hipercalcemia ca o complicație a tramentului medicamentos) apărea la pacienții cu dializă cronică; simptomele erau demența acută și osteomalacie severă neresponsivă. În plus mai apar dureri osoase, fracturi multiple care nu se vindecă, în special la nivelul coastelor și al pelvisului, și miopatie proximală. Hipercalcemia apare când acești pacienți sunt tratați cu vitamină D sau calcitriol din cauza răspunsului scheletal defectuos. Aluminiul apare la locul de mineralizare osteoidă, activitatea osteoblastică este minimă, iar încorporarea calciului în schelet este deteriorată. Boala este acum rară datorită evitării antiacidelor care conțin aluminiu sau excesului de aluminiu din regimul de dializă.

Sindromul de lapte alcalin

Sindromul de lapte alcalin este cauzat de ingestia excesivă de calciu și de antiacide absorbabile, ca laptele sau carbonatul de calciu. Apare mai rar de când au fost descoperiți inhibitorii pompei de protoni și alte tratamente pentru ulcerul peptic. Pentru o perioadă de timp, creșterea utilizării carbonatului de calciu în tratamentul hiperparatiroidismului secundar ducea la reapariția sindromului. Au fost descrise câteva tipuri de debut: acut, subacut și cronic, toate manifestându-se cu hipercalcemie, alcaloză și insuficiență renală. Forma cronică de boală, denumită *sindrom Burnett*, asociază afectare renală ireversibilă. Sindromul acut este reversibil dacă se întrerup excesul de calciu și de alcaline absorbabile.

Susceptibilitatea individuală este importantă în patogenie, deoarece unii pacienți sunt tratați cu carbonat de calciu și regim cu alcaline fără să prezinte acest sindrom. O

variabilă este absorbția fracționată de calciu ca o componentă a aportului de calciu. Unii pacienți absorb un procent mai mare de calciu, chiar și cu un aport ≥ 2 de calciu elemental pe zi, în loc să reducă absorbția de calciu prin aport mare, așa cum se întâmplă la majoritatea indivizilor sănătoși. Hipercalcemia ușoară care rezultă după mese la acești pacienți este postulată drept factor contributor la generarea alcalozei. Dezvoltarea hipercalcemiei duce la o excreție crescută de sodiu și depleție a apei totale din organism. Aceste fenomene și posibil și supresia secreției endogene de PTH din cauza hipercalcemiei ușoare duc la reabsorbție crescută de bicarbonați și la alcaloză în fața ingestiei continue de carbonat de calciu. Alcaloza per se crește selectiv reabsorbția de calciu în nefronul distal, agravând, astfel, hipercalcemia. Ciclul hipercalemie ușoară → retenție de bicarbonat → alcaloză → retenție renală de calciu → hipercalcemie severă perpetuează și agravează hipercalcemia și alcaloza atât timp cât calciul și alcalinele absorbabile sunt ingerate.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL: TESTE SPECIALE

Diagnosticul diferențial al hipercalcemiei se face cel mai bine prin folosirea mai multor criterii clinice, dar testele imune de măsurare a PTH-ului sunt foarte utile în deosebirea de cauzele principale (**Fig. 27-6**). Aspectele clinice care merită să fie subliniate sunt prezența sau absența simptomelor sau a semnelor de boală și dovezile de cronicitate. Dacă unii pacienți acuză oboseală sau depresie, > 90% dintre pacienții cu hiperparatiroidism primar au hipercalcemie asimptomatică; simptomele de malignitate sunt prezente de obicei în hipercalcemia asociată neoplasmului. Alte afecțiuni decât hiperparatiroidismul și cancerul sunt responsabile de < 10% dintre cazurile de hipercalcemie, iar unele dintre cauzele neparatiroidiene asociază manifestări clare, ca insuficiența renală.

Hiperparatiroidismul este diagnosticul probabil la pacienții cu *hipercalcemie cronică*. Dacă hipercalcemia a fost simptomatică mai mult de un an, neoplasmul poate fi, de obicei, exclus ca fiind o cauză. O caracteristică a hipercalcemiei asociate neoplasmului este rapiditatea evoluției, în timp ce semnele și simptomele bolii maligne sunt evidente în interval de câteva luni de la detectarea hipercalcemiei. Deși aspectele clinice sunt folositoare în stabilirea diagnosticului corect al cauzei de hipercalcemie, testele de laborator sunt esențiale pentru diagnosticul definitiv. Testarea imună a PTH-ului separă de obicei hiperparatiroidismul de toate celelalte cauze de hipercalcemie. Rareori a fost raportată producția de exces de PTH de către tumori nonparatiroidiene. Pacienții cu hiperparatiroidism au niveluri crescute ale PTH-ului, deși au hipercalcemie, în timp ce pacienții cu neoplasme și alte cauze de hipercalcemie (cu excepția bolilor mediate de PTH, printre care și hipercalcemia indusă de litiu) au niveluri ale hormonului sub normal sau nedetectabile. Testele pentru PTH bazate pe metoda dublu anticorp

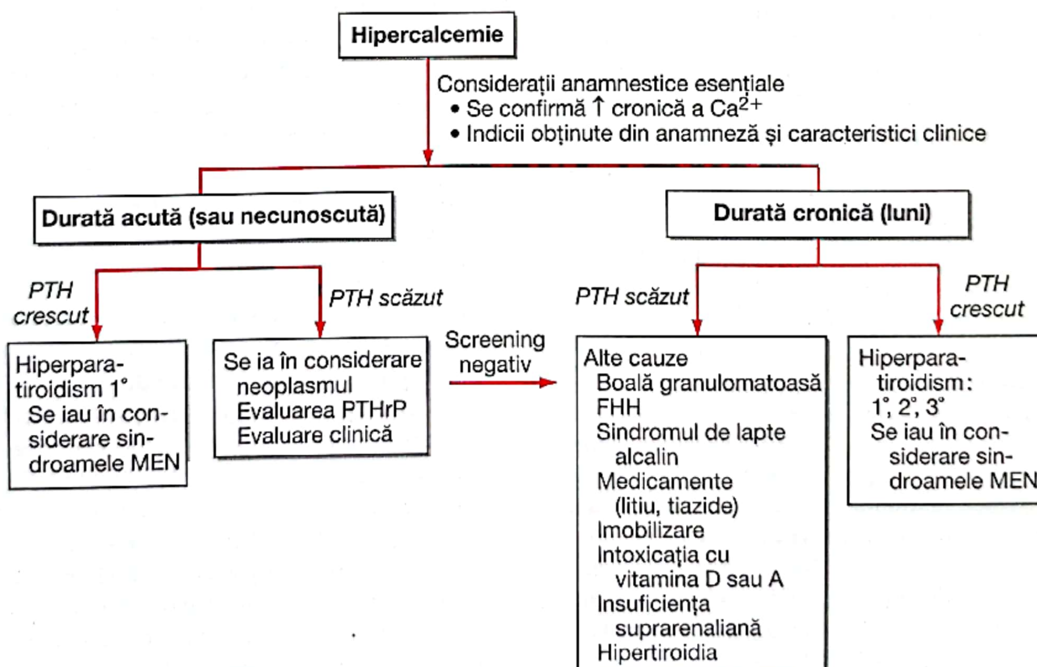


FIGURA 27-6
Algoritmul de evaluare a pacienților cu hipercalcemie. Vezi textul pentru detalii. FHH, hipercalcemia hipocalciurică familială; MEN, neoplazie endocrină multiplă; PTH, hormon paratiroidian; PTHrP, peptidul legat de PTH.

au o sensibilitate foarte mare (mai ales dacă nivelul de calciu seric crește simultan) și specificitate pentru diagnosticul de hiperparatiroidism primar (Fig. 27-4).

În concluzie, valorile PTH-ului sunt crescute la > 90% dintre cazurile de hipercalcemie de cauză paratiroidiană, nedetectabile sau scăzute în cele de cauză malignă și nedetectabile sau normale în cele legate de vitamina D și cu turnover osos crescut. Din prisma specificității testării imune pentru PTH și a frecvenței mari a hiperparatiroidismului la pacienții hipercalcemici, are un raport bun cost-eficiență măsurarea nivelului de PTH la toți pacienții hipercalcemici, cu excepția cazului în care este evidentă o boală malignă sau de cauză nonparatiroidiană. Testele pentru PTH cu rezultate fals-pozitive sunt rare. Testările imune pentru PTHrP sunt folositoare în diagnosticul anumitor tipuri de hipercalcemii din boli maligne. Deși FHH este legată de paratiroide, boala trebuie să fie tratată diferit de hiperparatiroidism. Aspectele clinice și excreția urinară scăzută ajută la diferențiere. Deoarece incidența malignității și a hiperparatiroidismului cresc amândouă odată cu vârsta, ele pot coexista ca două cauze independente de hipercalcemie.

Nivelurile de $1,25(OH)_2D$ sunt crescute la mulți (dacă nu la toți) pacienți cu hiperparatiroidism primar. În alte afecțiuni care asociază hipercalcemie, concentrațiile de $1,25(OH)_2D$ sunt scăzute sau, la majoritatea, normale. Cu toate acestea, acest test are o specificitate scăzută și nu are un raport bun cost-eficiență, deoarece nu toți pacienții cu hiperparatiroidism au niveluri crescute de $1,25(OH)_2D$ și nici toți pacienții hipercalcemici neparatiroidieni au niveluri suprimate ale $1,25(OH)_2D$. Cu toate acestea, măsurarea $1,25(OH)_2D$ este esențială în stabilirea cauzei hipercalcemiei în sarcoidoză și în unele limfoame.

O abordare utilă este descrisă în Fig. 27-6. Dacă pacientul este asimptomatic și avem dovezi că hipercalcemia este cronică, atunci hiperparatiroidismul este aproape sigur cauza. Dacă nivelurile PTH-ului (de obicei măsurate cel puțin de două ori) sunt crescute, suspiciunea clinică este confirmată și rareori este nevoie de alte investigații. Dacă este doar un istoric scurt sau nu avem date în ceea ce privește durata hipercalcemiei, neoplasmul ocult trebuie luat în considerare; dacă nivelurile PTH-ului nu sunt crescute, atunci trebuie efectuate investigații suplimentare pentru neoplazie, inclusiv radiografie toracică, CT abdominal sau toracic și scanare osoasă. Testarea imună pentru PTHrP poate să fie deosebit de folositoare în aceste situații. Trebuie acordată atenție și indiciilor pentru bolile hematologice nedescoperite printre care: anemie, creșterea globulinei plasmatice și imunoelectroforeză serică anormală; scanările osoase pot fi negative la unii pacienți cu metastaze, ca în mielomul multiplu. Nu în ultimul rând, dacă un pacient cu hipercalcemie cronică este asimptomatic și boala malignă pare improbabilă după tabloul clinic, dar valorile PTH-ului nu sunt crescute, atunci este utilă căutarea altor cauze de hipercalcemie cronică, printre care și sarcoidoza ocultă. O anamneză atentă a suplimentelor din dietă și a medicamentelor poate sugera intoxicație cu vitamina D sau A, sau folosirea de tiazide.

TRATAMENT Stări hipercalcemice

Abordarea tratamentului medicamentos în hipercalcemie variază în funcție de severitate (Tabel 27-4). Hipercalcemia ușoară, < 3 mmol/L (12 mg/dL), poate fi tratată prin hidratare. Hipercalcemia mai severă [niveluri de 3,2-3,7 mmol/L (13-15 mg/dL)] trebuie manageriată mai agresiv; peste acel nivel hipercalcemia poate fi amenințătoare de viață și necesită măsuri de urgență. Prin folosirea unei combinații de abordări în cadrul hipercalcemiei severe, concentrațiile serice ale calciului pot fi scăzute cu 0,7-2,2 mmol/L (3-9 mg/dL) în decurs de 24-48 de ore la majoritatea pacienților, destul cât să înlăture simptomele acute, să prevină moartea prin criză hipercalcemică și să permită evaluarea diagnostică. După aceea, terapia poate fi îndreptată către boala cauzatoare – a doua prioritate.

Hipercalcemia apare din cauza eliberării în exces a calciului din schelet, a creșterii absorbției intestinale sau a excreției inadecvate de calciu la nivel renal. Înțelegerea patogeniilor diferite ajută în atitudinea terapeutică. De exemplu, hipercalcemia la pacienții cu neoplasme este cauzată în mare parte de eliberarea excesivă de calciu din schelet și, astfel, va fi mai puțin influențată de restricția calciului din dietă. Pe de altă parte, pacienții cu hipersensibilitate la vitamina D sau intoxicație cu vitamina D au absorbție intestinală în exces a calciului, iar restricția calciului din dietă este benefică. Scăderea funcției renale sau depleția lichidului extracelular scad excreția urinară de calciu. În asemenea situații, rehidratarea poate reduce rapid hipercalcemia sau o poate face chiar reversibilă, deși resorbția osoasă crescută persistă. Așa cum va fi subliniat în secțiunile următoare, cu cât hipercalcemia este mai severă, cu atât este mai mare numărul de terapii combinate. Intervenția rapidă (ore) – rehidratare, diureză forțată și calcitonină – poate fi folosită în asociere cu agenții antiresorbtivi cei mai eficienți, precum bifosfonații (deoarece hipercalcemia severă implică, de obicei, resorbție osoasă excesivă).

HIDRATAREA, APORTUL CRESCUT DE SARE ȘI DIUREZA UȘOARĂ ȘI FORȚATĂ Prima etapă a tratamentului este de restabilire a stării normale de hidratare. Mulți pacienți cu hipercalcemie sunt deshidratați din cauza vărsăturilor, a inaniției și/sau a defectelor în capacitatea de concentrare urinară indusă de hipercalcemie. Scăderea rezultată în rata de filtrare glomerulară este însoțită de o scădere suplimentară a clearance-ului sodiului și al calciului la nivel tubular renal. Restabilirea unui volum al lichidului extracelular normal corectează aceste anomalii și crește excreția urinară a calciului cu 2,5-7,5 mmol/zi (100-300 mg/zi). Creșterea excreției urinare de sodiu la 400-500 mmol/zi crește și excreția urinară de calciu mai mult decât o face rehidratarea singură. După ce s-a reușit rehidratarea, pot fi

TABELUL 27-4

TRATAMENTUL HIPERCALCEMIEI SEVERE

TRATAMENT	DEBUTUL ACȚIUNII	DURATA ACȚIUNII	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Terapiile cele mai utile				
Hidratare cu soluții saline	Ore	Pe durata perfuziei	Rehidratare necesară	Supraîncărcare volemică
Diureză forțată; soluție salină plus diuretic de ansă	Ore	Pe durata tratamentului	Acțiune rapidă	Supraîncărcare volemică, decompensare cardiacă, monitorizare intensivă, perturbări electrolitice
Bifosfonați				
Pamidronat	1-2 zile	10-14 zile până la săptămâni	Foarte potente; debut intermediar al acțiunii	Febră la 20% dintre cazuri, hipofosfatemie, hipocalcemie, hipomagneziemie; rar, necroză mandibulară
Zolendronat	1-2 zile	>3 săptămâni	La fel ca la pamidronat (poate fi mai de durată)	La fel ca la pamidronat
Calcitonina	Ore	1-2 zile	Debut rapid al acțiunii; folositor ca adjuvant în hipercalcemia severă	Tahifilaxie rapidă
Terapii speciale				
Fosfat oral	24 de ore	Pe parcursul utilizării	Tratament cronic (cu hipofosfatemie); toxicitate scăzută dacă P < 4 mg/dL	Utilizare limitată, cu excepția folosirii ca adjuvant în terapia cronică
Glucocorticoizi	Zile	Zile, săptămâni	Terapie orală, agent antitumoral	Activ doar în anumite neoplasme, exces de vitamină D și sarcoidoză; efectele secundare ale glucocorticoizilor
Dializa	Ore	În timpul utilizării și 24-48 de ore după	Utilă în insuficiența renală; efectul apare în câteva ore, poate vindeca imediat hipercalcemia gravă	Este o procedură complexă; rezervate pentru circumstanțe extreme sau speciale

administrate soluții saline, furosemid sau acid etacrinic de două ori pe zi pentru a scădea mecanismul tubular de resorbție a calciului (având grijă să prevenim deshidratarea). Utilizarea combinată a acestor terapii poate crește excreția urinară a calciului la ≥ 12,5 mmol/zi (500 mg/zi) la majoritatea pacienților hipercalcemici. Deoarece acesta reprezintă un procent important din fondul comun de calciu care poate fi schimbat, concentrația calciului seric scade, de obicei la 0,25-0,75 mmol/L (1-3 mg/dL) în decursul a 24 de ore. Trebuie luate măsuri de precauție pentru a preveni depleția de potasiu și de magneziu; calculii renali care conțin calciu pot reprezenta o potențială complicație.

În situațiile amenințătoare de viață această abordare poate fi făcută mai agresiv, dar disponibilitatea agenților eficienți care să blocheze resorbția osoasă (ca bifosfonații) a scăzut nevoia de diureză extremă (Tabel 27-5). Depleția de potasiu și de magneziu este inevitabilă dacă nu se administrează suplimente; edemul pulmonar poate fi precipitat. Complicațiile potențiale pot fi reduse prin monitorizarea atentă a presiunii venoase centrale și a electroliților plasmatici și urinari; poate fi necesară cateterizarea vezicii urinare. Dializa poate fi necesară în caz de funcție renală compromisă.

BIFOSFONAȚII Bifosfonații sunt analogii pirofosfatului, având afinitate mare pentru os, în special în zonele cu turnover osos crescut, unde acționează ca inhibitori puternici ai resorbției osoase. Acești compuși îndreptați către os sunt stabili *in vivo*, deoarece fosfatazele nu pot hidroliza legătura centrală carbon-fosfor-carbon. Bifosfonații se concentrează în zonele cu turnover osos crescut și sunt atrași de osteoclaste a căror acțiune o și inhibă; mecanismul de acțiune este complex. Moleculele de bifosfonați care conțin grupări amino în structura lanțului lateral (vezi în continuare) interferează cu prenilarea proteinelor și pot duce la apoptoză celulară. Grupul foarte activ de bifosfonați cu conținut nonamino este metabolizat la produși citotoxici.

Primul bifosfonat folosit pe scară largă în practica clinică, etidronatul, era eficient, dar avea câteva dezavantaje,

TABELUL 27-5

CLASIFICAREA FUNCȚIONALĂ A HIPOCALCEMIEI (EXCLUZÂND AFECȚIUNILE NEONATALE)

PTH absent	
Hipoparatiroidism ereditar Hipoparatiroidism dobândit	Hipomagneziemie
PTH ineficient	
Insuficiența renală cronică	Vitamină D activă ineficientă
Lipsă de vitamină D activă ↓ aportului din dietă sau a expunerii la soare Metabolism deficitar: Terapie anticonvulsivantă Rahitism tip I dependent de vitamina D	Malabsorbție intestinală Rahitism tip II dependent de vitamina D Pseudohipoparatiroidism
PTH depășit	
Hiperfosfatemie acută severă Liză tumorală Insuficiență renală acută Rabdomioliză	Osteita fibroasă după paratiroidectomie

Abrevieri: PTH, hormon paratiroidian.

printre care capacitatea de inhibare a formării osoase, precum și cea de blocare a resorbției. Ulterior, o serie de compuși de generație secundară și terțiară au preluat rolul de piloni principali ai terapiei antiresorbtive pentru tratamentul hipercalcemiei și al osteoporozei. Noii bifosfonați au o rată foarte bună de blocare a resorbției comparativ cu inhibarea formării de os; ei inhibă resorbția scheletală mediată de osteoclaști, dar, cu toate acestea, nu au defecte de mineralizare la doze obișnuite. Deși bifosfonații au structuri asemănătoare, formele de administrare, eficacitatea, toxicitatea și efectele secundare pot varia. Potența compușilor care inhibă resorbția osoasă variază mai mult de 10 000 de ori, crescând în ordinea următoare: etidronat, tiludronat, pamidronat, alendronat, risedronat și zolendronat. Utilizarea i.v. a pamidronatului și a zolendronatului este aprobată pentru tratamentul hipercalcemiei; între 30 și 90 mg de pamidronat administrat i.v. în doză unică pe parcursul câtorva ore duc la revenirea calciului seric la normal în 24-48 de ore, cu un efect care durează săptămâni la 80-100% dintre pacienți. Zolendronatul administrat în doze de 4 sau 8 mg/perfuzie timp de 5 minute are un efect mai rapid și mai susținut decât pamidronatul.

Aceste medicamente sunt frecvent folosite la pacienții cu cancer. De exemplu, s-a demonstrat că pamidronatul și zolendronatul cresc șansele de supraviețuire. Cu toate acestea, deși apar rar, au fost raportate din ce în ce mai multe cazuri de necroză mandibulară, mai ales după o intervenție chirurgicală stomatologică, în special în cazul pacienților cu cancer tratați cu doze multiple ale bifosfonaților mai potenți.

CALCITONINA Calcitonina acționează în decurs de câteva ore de la administrare, mai ales prin intermediul receptorilor de pe osteoclaste cu scopul blocării resorbției osoase. Calcitonina, după o utilizare de 24 de ore, nu mai este eficientă în scăderea calciului. Tahifilaxia, un fenomen întâlnit frecvent la acest medicament, pare să explice rezultatele, deoarece medicamentul este adesea eficient în primele 24 de ore de utilizare. Așadar, în hipercalcemia amenințătoare de viață, calcitonina poate fi utilizată eficient în primele 24 de ore combinată cu rehidratare și cu diureza salină, până se așteaptă efecte mai susținute din partea unui bifosfonat administrat simultan, cum este pamidronatul. Dozele uzuale de calcitonină sunt 2-8 U/kg corp i.v., s.c., sau i.m. la fiecare 6-12 ore.

ALTE TERAPII *Plicamicina* (numită în trecut mitramicină), care inhibă resorbția osoasă, a fost un agent terapeutic util, dar acum se folosește rar din cauza toxicității pe care o are și din cauza eficienței bifosfonaților. Plicamicina se administrează i.v., fie în bolus, fie ca perfuzie lentă; doza obișnuită este de 25 μg/kg corp. *Nitratul de gallium* exercită o acțiune hipocalcemică prin inhibarea resorbției osoase și prin alterarea structurii cristalelor osoase. Nu se mai folosește frecvent din cauza alternativelor superioare.

Glucocorticoizii sunt utili, mai ales în hipercalcemia care complică anumite stări maligne. Ei cresc excreția urinară de calciu și scad absorbția intestinală de calciu când sunt administrați în doze farmacologice, dar pot da și un dezechilibru negativ în ceea ce privește calciul din schelet. La indivizii sănătoși și la pacienții cu hiperparatiroidism primar, glucocorticoizii nici nu cresc, nici nu scad concentrația serică a calciului. Pacienții cu hipercalcemie cauzată de neoplasmele osteolitice pot răspunde la tratament datorită efectelor antitumorale ale medicamentelor. Neoplasmele în care hipercalcemia răspunde la glucocorticoizi sunt: mielomul multiplu, leucemia, boala Hodgkin, alte limfoame și carcinomul mamar, cel puțin cel în fază incipientă. Glucocorticoizii sunt eficienți și în tratamentul hipercalcemiei din intoxicația cu vitamina D și al sarcoidozei. Glucocorticoizii sunt utili și în forma rară de hipercalcemie, recunoscută acum în anumite boli autoimune în care anticorpii inactivatori împotriva receptorului imită FHH. Nivelurile crescute de PTH și de calciu sunt scăzute semnificativ prin administrare de glucocorticoizi. În toate aceste situații, efectul hipocalcemic apare în decurs de câteva zile, iar doza uzuală de glucocorticoid este de 40-100 mg de prednison (sau echivalente) administrat zilnic în patru doze. Efectele secundare ale terapiei cronice cu glucocorticoizi pot fi acceptabile în anumite cazuri.

Dializa reprezintă adesea tratamentul de elecţie pentru hipercalcemia severă complicată cu insuficienţă renală, care este greu de tratat medicamentos. Dializa peritoneală cu lichid de dializă fără calciu poate înlătura 5-12,5 mmol (200-500 mg) de calciu în 24-48 de ore şi poate scădea concentraţia de calciu seric cu 0,7-3 mmol/L (3-12 mg/dL). Prin dializă se pierd cantităţi mari de fosfat, iar concentraţia serică de fosfat anorganic scade, de obicei, putând să agraveze hipercalcemia. Aşadar, concentraţia serică de fosfat anorganic trebuie măsurată după dializă, iar suplimente de fosfat trebuie să fie adăugate la dietă sau la lichidele de dializă, dacă este necesar.

Terapia cu *fosfat*, p.o. sau i.v., are un rol limitat în anumite circumstanţe (Cap. 25). Corectarea hipofosfatemiei scade concentraţia de calciu seric prin mai multe mecanisme, printre care şi schimbul os/calciu. Tratamentul oral obişnuit este de 1-1,5 g de fosfor pe zi, administrat câteva zile, în doze divizate. Se crede, deşi nu este stabilit, că toxicitatea nu apare dacă terapia este limitată la restabilirea concentraţiilor serice de fosfat anorganic la normal.

Creşterea concentraţiilor serice ale fosfatului anorganic peste normal scade nivelurile serice ale calciului, uneori dramatic. Fosfatul intravenos este unul dintre cele mai dramatice tratamente eficiente pentru hipercalcemia severă, dar este toxic şi chiar periculos (hipocalcemie fatală). Din aceste motive, este rareori folosit şi doar la pacienţii cu hipercalcemie severă cu insuficienţă cardiacă sau renală, unde dializa, alternativa preferată, nu este fezabilă sau nu este disponibilă.

REZUMAT Diferitele terapii pentru hipercalcemie sunt trecute în Tabelul 27-4. Alegerea depinde de boala de bază, de severitatea hipercalcemiei, de nivelul de fosfat anorganic seric şi de funcţia renală, hepatică şi a măduvei hematogene. Hipercalcemia uşoară [≤ 3 mmol/L (12 mg/dL)] poate să fie manageriată prin hidratare. Hipercalcemia severă [≥ 3,7 mmol/L (15mg/dL)] necesită corecţie rapidă. Calcitonina se poate administra datorită efectului său rapid, cu toate că de scurtă durată, de blocare a resorbţiei osoase, iar pamidronatul sau zolendronatul i.v. se recomandă a fi administrat, deşi începutul acţiunii lor este amânat cu 1-2 zile. În plus, în primele 24-48 de ore, diureza agresivă sodiu-calciu cu soluţii saline i.v. ar trebui să fie făcută şi, după rehidratare, doze mari de furosemid sau acid etacrinic să fie administrate doar dacă este disponibilă monitorizarea, iar funcţiile renală şi cardiacă sunt suficiente. Altfel, dializa poate fi necesară. Gradele intermediare de hipercalcemie între 3 şi 3,7 mmol/L (12-15 mg/dL) trebuie abordate cu o hidratare viguroasă, urmată de alegerea cea mai potrivită pentru pacienţi dintre combinaţiile folosite în hipercalcemia severă.

HIPOCALCEMIA

(Vezi și Cap. 26)

FIZIOPATOLOGIA HIPOCALCEMIEI: CLASIFICARE BAZATĂ PE MECANISM

Hipocalcemia cronică este mai puțin frecventă decât hipercalcemia; cauzele sunt insuficiența renală cronică, hipoparatiroidismul ereditar sau dobândit, deficitul de vitamină D, PHP și hipomagneziemia.

Hipocalcemia apare mai curând acut decât cronic la pacienții critici sau ca o consecință a unor medicamente și adesea nu necesită tratament specific. Hipocalcemia tranzitorie apare în caz de sepsis sever, arsuri, insuficiență renală acută și transfuzii prelungite cu sânge tratat cu citrat. Deși până la 50% dintre pacienții dintr-un serviciu de terapie intensivă au concentrații ale calciului < 2,1 mmol/L (8,5 mg/dL), majoritatea nu are o scădere a calciului ionizat. Pacienții cu sepsis sever pot avea un nivel scăzut al calciului ionizat (hipocalcemie adevărată), dar la alți pacienți foarte bolnavi hipoalbuminemia reprezintă cauza principală a concentrației totale reduse a calciului. Alcaloza crește legarea calciului de proteine și în acest caz se recomandă măsurători directe ale calciului ionizat.

Medicamente ca protamina, heparina și glucagonul pot determina hipocalcemie tranzitorie. Aceste forme de hipocalcemie nu asociază, de obicei, tetanie și sunt reversibile cu îmbunătățirea stării generale de sănătate. Hipocalcemia este, de obicei, rapid reversibilă după transfuzii repetate de sânge citrat.

Pacienții cu *pancreatită acută* au hipocalcemie care persistă pe parcursul inflamației acute și variază în funcție de severitatea pancreatitei. Cauza hipocalcemiei rămâne neclară. Valorile PTH-ului sunt raportate a fi scăzute, normale sau crescute, și atât rezistența la PTH, cât și secreția scăzută de PTH au fost postulate. Ocazional, un nivel extrem de scăzut al calciului total și o concentrație scăzută a calciului ionizat pot apărea la un pacient vârstnic paucisimptomatic și fără o cauză evidentă; patogenia este neclară.

Hipocalcemia cronică este adesea simptomatică și necesită tratament. Manifestările neuromusculare și neurologice ale hipocalcemiei cronice includ spasme musculare, spasm carpopedal, grimase faciale și, în cazuri extreme, spasm laringian și convulsii.Poate surveni și stopul respirator. Presiunea intracraniană crescută poate apărea la unii pacienți cu hipocalcemie de lungă durată, asociată frecvent cu edem papilar. Tulburările psihice pot include iritabilitate, depresie și psihoză. Intervalul QT apare prelungit pe ECG, în contrast cu scurtarea lui în hipercalcemie. Apar aritmii, iar eficacitatea digitalei poate fi scăzută. Pot apărea și crampe intestinale și malabsorbție cronică.Pentru confirmarea tetaniei latente se pot folosi semnele Chvostek sau Trousseau.

Clasificarea hipocalcemiei din Tabelul 27-5 se bazează pe o premisă utilă din punct de vedere organizatoric, potrivit căreia PTH este responsabil pentru reglarea

concentrațiilor plasmatice ale calciului de la un minut la altul și, astfel, apariția hipocalcemiei trebuie să însemne un eșec al acțiunii homeostatice a PTH-ului. Insuficiența răspunsului PTH-ului poate apărea în caz de insuficiență paratiroidiană ereditară sau dobândită, dacă PTH este ineficient în organele țintă sau dacă acțiunea hormonului este depășită de pierderea de calciu din lichidul extracelular la o rată mai mare decât cea la care este înlocuit.

ABSENȚA PTH-ULUI

Indiferent că este ereditar sau dobândit, hipoparatiroidismul are o serie de componente comune. Simptomele hipocalcemiei netratate apar în ambele tipuri de hipoparatiroidism, deși debutul hipoparatiroidismului ereditar este mai gradual și adesea asociat cu alte defecte de dezvoltare. Calcificarea ganglionilor bazali și sindroamele extrapiramidale sunt mai comune și debutează mai precoce în hipoparatiroidismul ereditar.În decadele timpurii, hipoparatiroidismul secundar chirurgiei la nivelul gâtului era mai comun decât hipoparatiroidismul ereditar, dar frecvența insuficienței paratiroidiene induse chirurgical a scăzut, ca rezultat al tehnicilor chirurgicale îmbunătățite care cruță glandele paratiroide și cresc folosirea de terapie nechirurgicală pentru hipertiroidie. PHP, care reprezintă mai degrabă un exemplu de acțiune ineficientă a PTH-ului decât o insuficiență a producției glandei paratiroidiene, poate avea câteva trăsături în comun cu hipoparatiroidismul, printre care calcificările extraosoase și manifestări extrapiramidale ca mișcări coreoatetozice și distonii.

Edemul papilar și tensiunea intracraniană crescută pot apărea atât în boli ereditare, cât și în hipoparatiroidismul dobândit, la fel cum pot să apară și modificările cronice ale unghiilor și ale părului și cataractă lenticulară, aceasta din urmă fiind, de obicei, reversibilă la tratamentul hipocalcemiei. O serie de manifestări cutanate, printre care alopecia și candidoza, sunt caracteristice hipoparatiroidismului ereditar asociat cu insuficiență poliglandulară autoimună (Cap. 23).

Hipocalcemia asociată cu hipomagneziemia are atât deficit de eliberare de PTH, cât și răspuns scăzut la hormon. Pacienții cu hipocalcemie secundară hipomagneziemiei au niveluri scăzute sau absente ale PTH-ului circulant, indicând o eliberare scăzută a hormonului, în ciuda stimulării fiziologice maximale de către hipocalcemie. Nivelurile plasmatice ale PTH-ului revin la normal odată cu corectarea hipomagneziemiei. Astfel, hipoparatiroidismul cu niveluri scăzute ale PTH-ului în sânge poate fi cauzat de insuficiența glandulară ereditară, insuficiențe glandulare dobândite sau disfuncție acută, dar reversibilă (hipomagneziemie).

Anomalii genetice și hipoparatiroidism ereditar

Hipoparatiroidismul ereditar poate apărea ca o entitate izolată, fără alte manifestări endocrine sau dermatologice. De obicei, apare în asociere cu alte anomalii, ca dezvoltare defectuoasă a timusului sau insuficiența altor glande endocrine ca suprarenalele, tiroida sau ovarele (Cap. 23). Hipoparatiroidismul ereditar este adesea manifest în prima decadă, dar poate să apară și mai târziu.

Defectele genetice asociate hipoparatiroidismului au rolul de a lămuri complexitatea dezvoltării organelor, a biosintezei și a secreției hormonale și tiparele de funcție efectorie endocrină specifică fiecărui țesut (Fig. 27-5). Adesea hipoparatiroidismul este izolat, semnificând o perturbare funcțională înalt specifică. Când hipoparatiroidismul asociază alte defecte de dezvoltare sau de organ, tratamentul hipocalcemiei poate să fie eficient.

O formă rară de hipoparatiroidism asociată dezvoltării defectuoase atât a timusului, cât și a glandelor paratiroide se numește *sindrom DiGeorge* sau *sindrom velocardiofacial*. Pot apărea defecte congenitale cardiovasculare, faciale și pe alte organe, iar pacienții pot muri în prima parte a copilăriei din cauza infecțiilor severe, a hipocalcemiei și a convulsiilor sau a complicațiilor cardiovasculare. Pacienții pot ajunge până la vârsta adultă și în acest caz pot face forme incomplete și mai ușoare. Majoritatea cazurilor sunt sporadice, dar a fost descrisă și o formă autozomal dominantă care implică microdeleții ale cromozomului 22q11.2.Deleții mai mici în cromozomul 22 apar în formele incomplete ale sindromului DiGeorge, manifestându-se în copilărie sau în adolescență, care apar mai ales din cauza insuficienței glandei paratiroide. Defectul de la nivelul cromozomului 22 este denumit acum *DSG1*; de curând, a fost recunoscut și un defect la nivelul cromozomului 10p, denumit acum *DSG2*. Fenotipurile par asemănătoare. Studiile pe defectul de la nivelul cromozomului 22 au evidențiat un factor de transcripție, TBX1. Delețiile genei omoloage de la șoarece au demonstrat un fenotip similar sindromului uman.

Alt defect autozomal dominant de dezvoltare care include hipoparatiroidism, surditate și displazie renală (HDR) a fost studiat la nivel genetic. Anomalii citogenice la unele rude, deși nu la toate, indică un defect de translocare la nivelul cromozomului 10, la fel ca în sindromul DiGeorge. Cu toate acestea, lipsa imunodeficienței și a defectelor cardiace deosebește cele două sindroame. Modelele pe șoareci, la fel ca și analiza delețională la unii pacienți HDR, au indicat un factor de transcripție denumit GATA3, care este important în dezvoltarea embrionară și este exprimat în rinichiul, structurile urechii și paratiroidele în dezvoltare.

A mai fost descoperită o pereche de afecțiuni legate din punct de vedere al dezvoltării, care include și tulburare paratiroidiană. Sindromul *Kenney-Caffey* include hipoparatiroidism, statură mică, osteoscleroză și oase corticale groase. Un defect întâlnit la pacienții din Orientul Mijlociu, mai ales în Arabia Saudită, denumit *sindrom Sanjad-Sakati*, include insuficiență a creșterii și alte aspecte dismorfice. Acest sindrom, care este clar autozomal recesiv, implică o genă de pe cromozomul 1q42-q43. Ambele sindroame par să implice o proteină însoțitoare, denumită *TBCE*, relevantă pentru funcția tubulinei.

Hipoparatiroidismul poate să apară și în asociere cu un sindrom ereditar autoimun complex, care presupune

insuficiență adrenală, ovariană, a sistemului imunitar și a paratiroidelor, în asociere cu candidoză mucocutanată recurentă, alopecie, vitiligo și anemie pernicioasă (Cap. 23). Gena responsabilă de pe cromozomul 21q22.3 a fost identificată. Produsul proteic, care seamănă cu factorul de transcripție, a fost denumit *reglator autoimun* sau AIRE. O mutație stop codon apare în multe familii finlandeze cu această afecțiune, denumită frecvent *deficit poliglandular autoimun tip 1*.

Hipoparatiroidismul apare în două boli asociate disfuncției mitocondriale și miopatiei, una numeită *sindrom Kearns-Sayre* (KSS), cu oftalmoplegie și retinopatie pigmentară, iar a doua numită sindrom MELAS, având encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentului vascular cerebral. Au fost identificate mutații sau deleții în genele mitocondriale.

Câteva forme rare de hipoparatiroidism sunt considerate defecte izolate; mecanismele genetice sunt variabile. Moștenirea poate fi autozomal dominantă, autozomal recesivă sau X-linkată. Au fost descoperite trei defecte autozomale separate, care implică gena paratiroidiană: una este dominantă, iar celelalte două sunt recesive. Forma dominantă are o mutație punctiformă în secvența de semnalizare, o regiune critică implicată în transportul intracelular al precursorului hormonal. O mutație Arg pentru Cys interferă cu procesarea precursorului și se crede că declanșează un răspuns celular apoptotic, deci acționând ca dominant negativă. Celelalte două forme sunt recesive. O mutație punctiformă blochează, de asemenea, și separarea precursorului PTH-ului, dar necesită ambele alele ca să determine hipoparatiroidism. A treia implică o singură schimbare a unui nucleotid din care rezultă un defect de îmbinare a exonului; exonul pierdut conține promotorul – astfel, gena este inhibată. O formă recesivă X-linkată de hipoparatiroidism a fost descrisă la bărbați, iar defectul a fost localizat pe cromozomul Xq26-q27, implicând, probabil, gena *SOX3*.

Anomaliile receptorului senzorial al calciului (CaSR) au fost descoperite la trei afecțiuni hipocalcemice diferite. Toate sunt rare, dar au fost găsite mai mult de 10 mutații diferite de tip „câștig de funcție" într-o formă de hipocalcemie denumită *hipocalcemie autozomal dominantă cu hipercalciurie* (*ADHH*). Receptorul sesizează nivelul de calciu înconjurător ca fiind în exces și suprimă secreția de PTH, ducând la hipocalcemie. Hipocalcemia este agravată de activitatea receptorului component la nivel tubular renal, ducând la excreție de niveluri neadecvate de calciu. Recunoașterea sindromului este importantă, deoarece eforturile de tratare a hipocalcemiei cu analogi de vitamină D și cu calciu oral în cantitate mai mare exacerbează excreția urinară de calciu deja excesivă (câteva grame sau mai mult pe 24 de ore), ducând la leziuni renale ireversibile din cauza litiazei sau a calcificărilor ectopice.

Alte cauze de hipoparatiroidism izolat includ mutațiile homozigote inactivatoare ale factorului specific de transcripție paratiroidian GCMB; acestea duc la o formă autozomal recesivă de boală sau la mutații punctiforme heterozigote în GCMB, care au un efect negativ dominant asupra proteinei în tipul sălbatic, ducând astfel la o formă autozomal dominantă de hipoparatiroidism.

Sindromul Bartter reprezintă un grup de boli care asociază tulburări electrolitice și ale balanței acido-bazice, uneori și nefrocalcinoză și alte caracteristici. Au fost implicate câteva tipuri de transportori sau de canale ionice. Curios, *sindromul Bartter tip V* are perturbările electrolitice și de pH din celelalte sindroame, dar pare să fie cauzat de un câștig de funcție a CaSR. Defectul poate fi mai sever decât cel din ADHH și explică trăsăturile suplimentare față de hipocalcemie și de hipercalciurie.

La fel ca în bolile autoimune care blochează CaSR (discutate mai sus la capitolul de afecțiuni hipercalcemice), există autoanticorpi care activează, măcar tranzitor, CaSR, ducând la suprimarea secreției PTH-ului și hipocalcemie. Această afecțiune, care poate să crească și să și scadă, poate fi clasificată drept o formă dobândită de hipoparatiroidism, dar este citată aici cu alte afecțiuni care implică CaSR.

Hipoparatiroidismul dobândit

Hipoparatiroidismul cronic dobândit este, de obicei, rezultatul îndepărtării chirurgicale neglijente a tuturor glandelor paratiroide; în unele cazuri nu se îndepărtează tot țesutul, dar cel rămas suferă de compromitere a aportului vascular secundar schimbărilor fibrotice apărute postoperator la nivelul gâtului. În trecut, cea mai frecventă cauză de hipoparatiroidism dobândit era chirurgia pentru hipertiroidie. Hipoparatiroidismul apare, acum, după intervenția chirurgicală pentru hiperparatiroidism, când un chirurg aflat în fața dilemei dacă să îndepărteze prea puțin țesut și astfel să nu vindece hiperparatiroidismul practică o rezecție prea extinsă. Funcția paratiroidiană poate să nu fie total absentă la toți pacienții cu hipoparatiroidism postoperator.

Chiar și cazurile rare de hipoparatiroidism cronic dobândit includ leziuni induse de radiații consecutiv terapiei radioiodate pentru hipertiroidie și daune glandulare la pacienții cu hemocromatoză sau hemosideroză după transfuzii de sânge repetate. Infecția poate să atingă una sau mai multe glande paratiroidiene, dar, de obicei, nu duce la hipoparatiroidism, deoarece rareori sunt implicate toate cele patru glande.

Hipoparatiroidismul tranzitoriu apare frecvent după chirurgia pentru hiperparatiroidism. După o perioadă variabilă de hipoparatiroidism, funcția normală paratiroidiană poate să revină datorită hiperplaziei sau revenirii țesutului restant. Ocazional, recuperarea apare la câteva luni după chirurgie.

TRATAMENT **Hipoparatiroidismul dobândit și ereditar**

Tratamentul presupune substituția cu vitamină D sau $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol) combinat cu un aport oral mare de calciu. La majoritatea pacienților nivelurile sangvine ale calciului și ale fosfatului sunt reglate satisfăcător,

dar unii pacienți dezvoltă rezistență și fragilitate, cu o tendință de a alterna între hipocalcemie și hipercalcemie. Pentru majoritatea pacienților vitamina D în doze de 40 000-120 000 U/zi (1-3 mg/zi), combinată cu ≥ 1 g calciu elemental, este satisfăcătoare. Plaja largă de doze reflectă variațiile de la un pacient la altul; reglarea precisă pentru fiecare pacient în parte este necesară. Comparat cu necesarul zilnic al pacienților euparatiroidieni, de 200 U/zi (sau la pacienții mai vârstnici până la 800 U/zi), dozele mari de vitamină D (până la 100 de ori mai mult) reflectă conversia redusă a vitaminei D la $1,25(OH)_2D$. Mulți medici folosesc acum 0,5-1 µg de calcitriol în managementul acestor pacienți, mai ales dacă se dovedesc deosebit de greu de controlat. Din cauza depozitării vitaminei D în țesutul gras, la momentul retragerii ei este nevoie de câteva săptămâni până să dispară efectele biologice, comparativ cu un interval de doar câteva zile pentru calcitriol, care are un turnover rapid.

Calciul oral și vitamina D restabilesc balanța calciu-fosfat, dar nu inversează reabsorbția urinară scăzută a calciului, aspect tipic pentru hipoparatiroidism. Astfel, trebuie multă atenție pentru a evita excesul de excreție urinară de calciu după terapia cu vitamină D și calciu; altfel, pot apărea calculi renali. Diureticele tiazidice scad calciul urinar cu până la 100 mg/zi la pacienții hipoparatiroidieni care iau vitamină D cu condiția să fie menținuți pe o dietă săracă în sodiu. Utilizarea de tiazide pare a fi benefică în micșorarea hipercalciuriei și în ușurarea tratamentului zilnic al acestor pacienți.

Există acum studii clinice asupra PTH administrat parenteral [fie PTH(1-34), fie PTH(1-84)] la pacienți cu hipoparatiroidism, ceea ce ușurează menținerea nivelului calciului seric și reducerea excreției de calciu urinar (preferabil pentru a proteja de orice leziune renală). Cu toate acestea, terapia cu PTH nu este aprobată încă.

Hipomagneziemia

Hipomagneziemia severă (< 0,4 mmol/L; 0,8 meq/L) se asociază cu hipocalcemia (Cap. 25). Refacerea deficitului total de magneziu duce la reversibilitatea rapidă a hipocalcemiei. Există cel puțin două cauze de hipocalcemie – secreție deficitară de PTH și răspuns scăzut la PTH. Pentru discuții suplimentare de cauze și tratament pentru hipomagneziemie, vezi Cap. 25.

Efectele magneziului asupra secreției de PTH sunt asemănătoare efectelor pe care le are calciul; hipermagneziemia suprimă, în timp ce hipomagneziemia stimulează secreția de PTH. Efectele magneziului asupra secreției de PTH sunt în mod normal puțin importante datorită efectelor dominante ale calciului. Este nevoie de o schimbare mai mare în ceea ce privește magneziul decât în cazul calciului pentru a influența secreția hormonală. Cu toate acestea, hipomagneziemia poate crește secreția hormonală. Așadar, este surprinzător să se determine că o hipomagneziemie severă asociază o secreție scăzută de PTH. Explicația pentru acest paradox este faptul că hipomagneziemia cronică, severă, duce la deficit intracelular de magneziu, ceea ce interferează cu secreția și cu răspunsul periferic la PTH. Mecanismul anomaliilor celulare cauzate de hipomagneziemie este necunoscut, deși efectele pe care le are asupra adenilat ciclazei (pentru care magneziul este un cofactor) sunt presupuse.

Nivelurile PTH-ului sunt nedetectabile sau foarte joase în hipomagneziemia severă, în ciuda stimulării făcute de hipocalcemia severă, iar supraîncărcarea acută cu magneziu duce la o creștere rapidă a nivelului de PTH. Nivelurile fosfatului seric adesea nu sunt crescute, în contrast cu hipoparatiroidismul idiopatic sau dobândit, probabil deoarece deficitul de fosfat apare adesea în hipomagneziemie.

Răspunsul periferic scăzut la PTH apare și la unii pacienți, așa cum a fost demonstrat de răspunsul subnormal în excreția de fosfor urinar și de AMPc urinar, după administrare de PTH exogen la pacienții cu hipocalcemie și hipomagneziemie. Atât secreția alterată de PTH, cât și lipsa de răspuns la nivel renal la PTH-ul administrat pot apărea la același pacient. Când se face supraîncărcarea acută cu magneziu, revenirea nivelurilor PTH-ului la normal sau supranormal poate preceda cu câteva zile revenirea la normal a calciului seric.

TRATAMENT **Hipomagneziemie**

Saturarea nivelurilor de magneziu vindecă afecțiunea; aceasta se face parenteral. Trebuie să avem grijă la reechilibrarea deficitului intracelular, care poate fi considerabil. După administrarea de magneziu i.v., nivelul de magneziu seric poate reveni tranzitoriu la valori normale, dar dacă nu se face o terapie adecvată de restabilire, nivelul seric al magneziului va scădea iar. Dacă se descoperă că pierderea renală de magneziu este cauza hipomagneziemiei, atunci este posibil să fie necesară administrarea pe termen lung a magneziului, pentru a preveni recurențele (Cap. 25).

PTH INEFICIENT

PTH-ul este ineficient cânt complexul receptor PTH/PTHrP-nucleotidul guanil-proteina de legare este defectuos (PHP, așa cum va fi discutat mai jos), când acțiunea PTH-ului de promovare a absorbției de calciu din dietă este afectată din cauza deficitului de vitamină D sau pentru că vitamina D este ineficientă (defecte ale receptorului vitaminei D sau în sinteza vitaminei D), sau în insuficiența renală cronică, în care acțiunea de creștere a calciului realizată de PTH este afectată.

Tipic, hipofosfatemia este mai severă decât hipocalcemia în deficitele de vitamină D, din cauza secreției crescu-

te de PTH care, deși este doar parțial eficient în creșterea calciului din sânge, este capabil de promovare a fosfaturiei.

PHP, pe de altă parte, are o fiziopatologie diferită de celelalte afecțiuni cu acțiune deficitară a PTH-ului. PHP seamănă cu hipoparatiroidismul (în care sinteza de PTH este deficitară) și se manifestă prin hipocalcemie și hiperfosfatemie, deși nivelurile PTH-ului sunt crescute. Cauza acestei afecțiuni este activarea deficitară dependentă de PTH a proteinelor care leagă guanil nucleotidul, determinând incapacitatea PTH-ului de a crește AMPc intracelular (vezi „Pseudohipoparatiroidismul").

Insuficiența renală cronică

Managementul îmbunătățit al bolii cronice de rinichi a permis multor pacienți să supraviețuiască câteva decenii după declanșarea afecțiunii și deci să aibă destul timp să dezvolte trăsături ale osteodistrofiei renale, care trebuie controlată pentru a preveni morbiditatea suplimentară. Producția alterată a $1,25(OH)_2D$ este considerată a fi factorul principal care duce la deficit de calciu, hiperparatiroidism secundar și boală osoasă; hiperfosfatemia apare tipic doar în stadiile avansate de CKD. Nivelurile joase de $1,25(OH)_2D$ din cauza creșterii producției de FGF23 la nivel osos sunt critice în dezvoltarea hipocalcemiei. Statusul uremic duce, de asemenea, la afectare a absorbției intestinale prin mecanisme diferite de defectele în metabolismul vitaminei D. Cu toate acestea, tratamentul cu doze suprafiziologice de vitamină D sau calcitriol corectează absorbția alterată a calciului. Deoarece niveluri crescute ale FGF23 au fost observate chiar și în stadiile inițiale de insuficiență renală la unii pacienți și deoarece a fost demonstrat că se corelează cu o mortalitate crescută, a crescut interesul pentru metodele (scăderea absorbției de fosfat) care să scadă nivelurile de FGF23 și pentru posibilitatea ca suplimentul de vitamină D (care se știe că are acțiune fiziologică de creștere a FGF23) să crească FGF23 în CKD.

Hiperfosfatemia din insuficiența renală scade nivelul calciului printr-o serie de mecanisme, printre care depunerea extraosoasă de calciu și de fosfat, afectarea acțiunii de resorbție osoasă a PTH-ului și reducerea producției de $1,25(OH)_2D$ de către țesutul renal restant.

TRATAMENT Insuficiența renală cronică

Terapia pentru insuficiența renală cronică implică un management bun al pacienților înainte de dializă și ajustarea regimului odată ce dializa a fost inițiată. Trebuie avut grijă la restricția de fosfat din dietă, la evitarea antiacidelor cu conținut de aluminiu care leagă fosfatul, pentru prevenirea intoxicației cu aluminiu, la asigurarea unui aport oral de calciu de 1-2 g/zi și suplimentarea cu 0,25-1 μg/zi de calcitriol. Fiecare pacient trebuie să fie monitorizat îndeaproape. Țintele terapeutice sunt de restabilire a balanței normale a calciului, pentru a preveni osteomalacia și hiperparatiroidismul secundar sever (se recomandă menținerea nivelurilor PTH-ului între 100 și 300 pg/mL) și, în lumina dovezilor de modificări genetice și creșteri monoclonale ale glandelor paratiroidiene la pacienții CKD, de a preveni ca hiperparatiroidismul secundar să devină hiperparatiroidism autonom. Reducerea hiperfosfatemiei și revenirea la o absorbție intestinală normală a calciului prin intermediul calcitriolului pot îmbunătăți nivelurile calciului sangvin și reduce manifestările hiperparatiroidismului secundar. Deoarece boala adinamică osoasă poate să apară în asociere cu niveluri scăzute de PTH, este important de evitat supresia excesivă a glandelor paratiroide cât timp se recunosc efectele benefice ale controlului hiperparatiroidismului secundar. Acești pacienți ar trebui să fie monitorizați îndeaproape cu teste pentru PTH, care detectează PTH-ul complet (1-84) cu scopul asigurării că este măsurat PTH-ul activ biologic și nu cel inactiv, cu fragmente de PTH inhibitorii.

Deficitul de vitamină D cauzat de dietă și/sau lumina solară inadecvate

Deficitul de vitamină D cauzat de aportul inadecvat din produsele lactate îmbogățite cu vitamină D, lipsa de supliment vitaminic și expunerea redusă la lumina solară la vârstnici, în special iarna sau în țările nordice, apar mai frecvent în Statele Unite decât se credea până acum. Biopsiile osoase la pacienții vârstnici cu fractură de șold (osteomalacie documentată) și niveluri anormale ale metaboliților vitaminei D, PTH, calciu și fosfat indică faptul că deficitul de vitamină D poate să apară la până la 25% dintre pacienții vârstnici, în special în zonele nordice ale Statelor Unite. Concentrațiile de 25(OH)D sunt scăzute sau scăzut normale la acești pacienți. Histomorfometria cantitativă a specimenelor de biopsie osoasă dezvăluie faptul că dungile lărgite de osteoid se potrivesc cu osteomalacia (Cap. 25). Hipersecreția de PTH compensează pentru tendința calciului din sânge de a scădea, dar, de asemenea, duce și la pierdere de fosfat renal, rezultând osteomalacie. Tratamentul presupune suplimentarea adecvată cu vitamină D și cu calciu până când defectele sunt corectate. Hipocalcemia severă apare rareori în deficitul moderat sever de vitamină D la vârstnici, dar deficitul de vitamină D trebuie luat în considerare în diagnosticul diferențial al hipocalcemiei ușoare.

Hipocalcemia ușoară, hiperparatiroidismul secundar, hipofosfatemia severă și o varietate de deficite nutriționale apar odată cu bolile gastrointestinale. Disfuncția hepatocelulară poate duce la o reducere a nivelurilor 25(OH)D, așa cum apare în ciroza portală sau biliară, iar malabsorbția vitaminei D și a metaboliților săi, printre care și $1,25(OH)_2D$, poate apărea într-o varietate de boli intestinale ereditare sau dobândite. Hipocalcemia însăși poate duce la steatoree, din cauza producției deficitare de enzime pancreatice și săruri

biliare. În funcție de afecțiune, vitamina D sau metaboliții săi pot fi administrați parenteral, garantând niveluri sangvine adecvate ale metaboliților activi.

Metabolismul defectuos al vitaminei D

Terapia anticonvulsivantă

Terapia anticonvulsivantă cu o serie de agenți induce deficit dobândit de vitamină D prin creșterea conversiei vitaminei D la compuși inactivi și/sau prin determinarea rezistenței la acțiunea sa. Cu cât este mai redus aportul de vitamină D din dietă, cu atât mai probabil este ca terapia anticonvulsivantă să ducă la metabolisme mineral și osos anormale.

Rahitismul de tip I dependent de vitamina D

Rahitismul poate fi cauzat de *rezistența la acțiunea* vitaminei D, la fel ca și de deficitul de vitamină D. Rahitismul tip I dependent de vitamina D, denumit anterior *rahitism pseudorezistent la vitamina D*, diferă de rahitismul adevărat rezistent la vitamina D (rahitism tip II dependent de vitamina D, vezi secțiunea următoare) prin faptul că este mai puțin sever, iar anomalii biochimice și radiografice pot fi inversate prin doze potrivite metabolitului activ al vitaminei, $1,25(OH)_2D$. Cantitățile fiziologice de calcitriol vindecă boala (Cap. 25). Această descoperire se potrivește cu fiziopatologia bolii, care este autozomal recesivă și despre care se știe acum că duce la mutații ale genei care codează 25(OH)D-1α-hidroxilaza. Ambele alele sunt inactivate la toți pacienții, iar heterozigoții compuși cu mutații distincte sunt frecvenți.

Simptomele includ hipocalcemie, tetanie sau convulsii, hipofosfatemie, hiperparatiroidism secundar și osteomalacie, adesea asociată cu deformări scheletice și creștere a fosfatazei alcaline. Tratamentul implică înlocuirea cu doze fiziologice de $1,25(OH)_2D_3$ (Cap. 25).

Rahitismul de tip II dependent de vitamina D

Rahitismul de tip II dependent de vitamina D rezultă din rezistența organismului la metabolitul activ $1,25(OH)_2D_3$. Particularitățile clinice seamănă cu cele din tipul I al bolii și includ hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperparatiroidism secundar și rahitism, dar și alopecie totală sau parțială. Nivelurile plasmatice ale $1,25(OH)_2D$ sunt crescute în concordanță cu refractaritatea organelor în fază avansată. Această boală este cauzată de mutațiile genei care codează receptorul pentru vitamina D; tratamentul este dificil și necesită perfuzii regulate, de obicei nocturne, cu calciu (Cap. 25).

Pseudohipoparatiroidismul

PHP se referă la un grup de boli ereditare distincte. Pacienții prezintă semne și simptome de hipocalcemie în asociere cu defecte distincte osoase și de dezvoltare. Hipocalcemia este determinată de un răspuns deficitar la PTH, care este limitat la tubii renali proximali. Hiperplazia paratiroidelor ca răspuns la hipocalcemia hormono-rezistentă duce la creșterea nivelurilor de PTH. Studiile, atât clinice, cât și fundamentale, au clarificat unele aspecte ale acestor afecțiuni, printre care și spectrul variat de simptome, fiziopatologia, defectele genetice și modul lor de transmitere.

O clasificare utilă a formelor variate de PTH este redată în **Tabelul 27-6**. Schema de clasificare se bazează pe semnele de acțiune ineficientă a PTH-ului (calciu scăzut și fosfat crescut), răspunsul AMPc urinar la PTH-ul exogen, prezența sau absența *osteodistrofiei ereditare Albright* (AHO) și pe testele de măsurare a concentrației de subunitate $G_S\alpha$ a enzimei adenilat ciclaza. Folosind aceste criterii, sunt patru tipuri: PHP tip Ia și Ib; pseudopseudohipoparatiroidism (PPHP) și boala înrudită POP și PHP-II.

PHP-Ia și PHP-Ib

Indivizii cu PHP-I, cea mai comună dintre aceste afecțiuni, au un deficit de răspuns al AMPc urinar la administrarea de PTH exogen. Pacienții cu PHP-I sunt împărțiți în tipul Ia și tipul Ib. Pacienții cu PHP-Ia au semne de AHO și cantități reduse de $G_S\alpha$ proteină/activitate în țesuturile accesibile ușor, ca eritrocitele, limfocitele și fibrolaștii. Pacienții cu PHP-Ib nu au dovezi de AHO și au o activitate normală a $G_S\alpha$. PHP-Ic, uneori descrisă ca o a treia formă de PHP, este, de fapt, o variantă a PHP-Ia, deoarece mutația G,α demonstrează o activitate normală în unele teste *in vitro*.

TABELUL 27-6

CLASIFICAREA PSEUDOHIPOPARATIROIDISMULUI (PHP) ȘI A PSEUDOPSEUDOHIPOPARATIROIDISMULUI (PPHP)

TIP	HIPOCALCEMIE, HIPERFOSFATEMIE	RĂSPUNSUL AMPc URINAR LA PTH	PTH SERIC	DEFICIT DE SUBUNITATE $G_S\alpha$	AHO	REZISTENȚĂ LA HORMONI ÎN PLUS FAȚĂ DE PTH
PHP-Ia	Da	↓	↑	Da	Da	Da
PHP-Ib	Da	↓	↑	Nu	Nu	Da (la unii pacienți)
PHP-II	Da	Normal	↑	Nu	Nu	Nu
PPHP	Nu	Normal	Normal	Da	Da	Nu

Abrevieri: ↓, scăzut; ↑, crescut; AHO, osteodistrofia ereditară Albright; AMPc, AMP ciclic; PTH, hormon paratiroidian.

Majoritatea pacienților cu PHP-Ia au aspecte caracteristice pentru AHO, printre care statură mică, față rotundă, anomalii scheletale (brahidactilie) și/sau calcificări heterotopice. Pacienții au un nivel scăzut al calciului și crescut al fosfatului, precum și hipoparatiroidism adevărat. Nivelurile PTH-ului, totuși, sunt crescute, ceea ce reflectă rezistența la acțiunea hormonului.

Depozitele amorfe de calciu și de fosfat se găsesc în ganglionii bazali la aproximativ o jumătate dintre pacienți. Defectele de la nivelul oaselor metacarpiene și metatarsiene sunt acompaniate uneori și de falange mai scurte, posibil reflectând închiderea prematură a cartilajelor de creștere. Constatările tipice sunt metacarpienele și metatarsienele patru și cinci mai scurte. Defectele apar de obicei bilateral. Exostoza și radius curvus apar frecvent. Pot apărea afectarea funcțiilor olfactive și gustative, precum și anomaliile dermatoglifice.

Ereditatea și modelele genetice

Defectele multiple ale locusului GNAS au fost identificate în PHP-Ia, PHP-Ib și PPHP. Această genă, care se localizează pe cromozomul 20q13.3, codează subunitatea α a proteinei G stimulatoare ($G_S\alpha$), printre alte produse (vezi mai jos). Mutațiile includ anomalii în joncțiunile strânse asociate cu deficit de producție a ARNm, mutații punctiforme, inversii și/sau deleții care toate duc la o proteină cu funcție defectuoasă, de exemplu, o reducere cu 50% în activitatea $G_S\alpha$ la nivel eritrocitar sau a altor celule.

Analizele detaliate ale transmisiei bolii la rudele afectate au clarificat multe aspecte ale PHP-Ia, PPHP și PHP-Ib (Fig. 27-7). Primele două entități, descoperite la multe rude, au un model de ereditate consistent cu imprimarea genei – doar femeile, nu și bărbații, pot transmite boala completă cu hipocalcemie- iar PHP-Ia și PPHP nu coexistă la aceeași generație. Fenomenul de imprimare genetică, ceea ce presupune și metilarea locilor genetici, independent de vreo mutație, implică inactivare selectivă fie a alelei materne, fie a celei paterne. În cazul transcripției $G_S\alpha$, este întipărită patern (silențios) în cortexul renal (unde se manifestă boala), astfel încât boala PHP-Ia nu poate fi moștenită de la tatăl purtător al alelei defectuoase, ci numai de la o mamă al cărei produs alelic este critic pentru funcția PTH-dependentă în tubii proximali renali. În cortexul renal este postulat că doar alela maternă este activă (independent de orice mutație), astfel încât lipsa de activitate din partea unei alele paterne defectuoase nu reprezintă o consecință. Asta explică apariția în cazul PHP-Ia a hipocalcemiei, a hiperfosfatemiei și a rezistenței la PTH și adesea și la alți hormoni care își mediază acțiunile printr-un receptor legat de proteina G în țesuturile unde are loc imprimarea. Dovezi puternice suplimentare favorizând această ipoteză vin de la studiile genice tip „knock-out" la șoareci (ablația exonului 2 al genei responsabile pentru sinteza $G_S\alpha$). Șoarecii care moștenesc alela mutantă de la femelă aveau o proteină $G_S\alpha$ nedetectabilă în cortexul

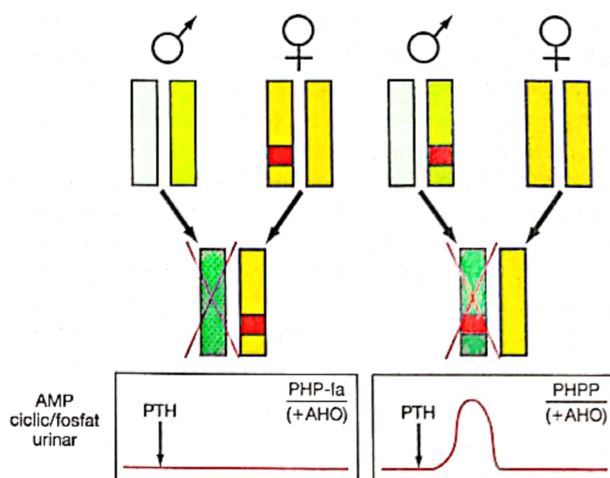


FIGURA 27-7
Imprimarea paternă a rezistenței renale a hormonului paratiroidian (PTH) (gena *GNAS-1* pentru subunitatea $G_S\alpha$) în pseudohipoparatiroidism (PHP-Ia). O excreție urinară scăzută de AMPc și fosfat este descoperită la pacienții cu PHP. Boala devine manifestă doar la pacienții care moștenesc genele defectuoase de la un purtător matern impus (*stânga*). Dacă defectul genetic este moștenit de la un purtător de genă masculin impus nu apar anomalii biochimice; administrarea de PTH duce la o creștere adecvată de AMPc urinar și a concentrației de fosfat [pseudo-PHP (PPHP); *dreapta*]. Ambele modele de moștenire duc la osteodistrofia ereditară Albright (AHO), probabil din cauza insuficienței haplotipului - de exemplu, ambele copii ale $G_S\alpha$ trebuie să fie active la nivel fetal pentru dezvoltare osoasă normală.

renal și erau hipocalcemici și rezistenți la acțiunile renale ale PTH-ului. Ereditatea descendentă a alelei mutante de la mascul n-a arătat vreo dovadă a rezistenței la PTH sau hipocalcemie.

Imprimarea este selectivă în funcție de țesut. Expresia paternă a $G_S\alpha$ nu este silențioasă în majoritatea țesuturilor. Pare probabil, astfel, ca fenotipul AHO recunoscut în PPHP, precum și în PHP-Ia să reflecte $G_S\alpha$ haploinsuficiență în perioada de dezvoltare embrionară sau postnatală.

Mecanismele complexe care controlează gena GNAS contribuie la provocările implicate în dezvăluirea patogeniei acestor afecțiuni, mai ales la PHP-Ib. Cercetări intense cu familiile ai căror membri erau afectați de PHP-Ib, la fel ca și studii ale reglării complexe a locusului genei GNAS, au arătat faptul că PHP-Ib este determinat de microdelețiile de la nivelul locusului GNAS care asociază pierdere de metilare ADN la unul sau câțiva loci ai alelei materne (Tabel 27-6). Aceste anomalii în metilare suprimă expresia genei. Aceasta duce la rezistența la PTH la nivelul cortexului renal – unde $G_S\alpha$ pare să fie exprimată exclusiv de alela maternă. În alte țesuturi expresia $G_S\alpha$ nu este întipărită; astfel, eritrocitele au niveluri normale ale $G_S\alpha$.

PHP-Ib, care nu are fenotipul AHO în majoritatea cazurilor, asociază cu PHP-Ia hipocalcemia și hiperfosfatemia determinate de rezistența la PTH și răspunsul scăzut al AMPc urinar la administrarea de PTH, un test standard pentru a evalua prezența sau absența rezistenței la hormon (Tabel 27-6). În plus, aceste anomalii endocrine devin evidente doar dacă boala cauzatoare de mutație se moștenește matern. Răspunsul osului poate fi mai degrabă excesiv decât scăzut la pacienții cu PHP-Ib (și în PHP-Ia), fapt bazat pe rapoarte care au subliniat un model tip de osteită fibroasă la câțiva pacienți cu PHP-Ib.

PHP-II se atribuie pacienților cu hipocalcemie și hiperfosfatemie care au un AMPc urinar normal, dar un răspuns fosfaturic la PTH scăzut. Se presupune că acești pacienți au un defect în răspunsul la PTH al locusului distal producției de AMPc. Rămâne neclar de ce rezistența la PTH a unor pacienți, denumită PHP-II, poate fi tratată cu suplimente de vitamină D.

Diagnosticul acestor boli hormono-rezistente poate fi făcut, de obicei, fără dificultate când există un istoric familial pozitiv de trăsături ale AHO, în asociere cu semnele și simptomele de hipocalcemie. În ambele categorii – PHP-Ia și PHP-Ib - nivelurile serice ale PTH-ului sunt crescute, mai ales când pacienții sunt hipocalcemici. Cu toate acestea, pacienții cu PHP-Ib sau PHP-II de obicei nu au anomalii fenotipice, doar hipocalcemie cu niveluri crescute ale PTH-ului, ca dovadă a hormono-rezistenței. În PHP-Ib, răspunsul AMPc urinar la administrarea de PTH exogen este scăzut. Diagnosticul de PHP-II este mai complex, deoarece răspunsurile AMPc urinar sunt, prin definiție, normale. Deficitul de vitamină D trebuie exclus înainte de a se pune diagnosticul de PHP-II.

TRATAMENT **Pseudohipoparatiroidismul**

Tratamentul PHP este asemănător celui pentru hipoparatiroidism, cu excepția că dozele de calciu și de vitamină D sunt de obicei mai scăzute. Pacienții cu PHP nu prezintă rezistență la PTH în tubii distali – astfel, clearance-ul calciului urinar nu este afectat și au un risc mai mic de dezvoltare a nefrocalcinozei decât pacienții cu hipoparatiroidism adevărat. Variabilitatea răspunsului face necesară stabilirea tratamentului optim fiecărui pacient în parte, în funcție de menținerea nivelului adecvat al calciului din sânge și a excreției urinare a calciului.

PTH-UL DEPĂȘIT

Uneori pierderea de calciu din lichidul extracelular este atât de severă, încât PTH-ul nu poate compensa. Astfel de situații includ pancreatita severă și hiperfosfatemia acută severă asociate frecvent cu insuficiență renală – cazuri în care este eflux rapid de calciu din lichidul extracelular. Hipocalcemia severă poate apărea rapid; PTH-ul crește ca răspuns la hipocalcemie, dar nu reușește să restabilească la normal calciul din sânge.

Hiperfosfatemia acută severă

Hiperfosfatemia severă se asociază cu leziuni tisulare extinse sau cu distrucții celulare (Cap. 25). Combinația dintre eliberarea crescută de fosfat din mușchi și capacitatea scăzută de excreție a fosforului din cauza insuficienței renale duce la o hiperfosfatemie moderată spre severă, a doua ducând la pierdere de calciu din sânge și la hipocalcemie ușoară spre medie. Hipocalcemia este de obicei reversibilă, cu repararea țesutului și cu restabilirea funcției renale pe măsură ce valorile fosforului și ale creatininei revin la normal. Poate fi chiar și o perioadă hipercalcemică ușoară în faza oligurică a recuperării funcției renale. Această secvență, hipocalcemie severă urmată de hipercalcemie ușoară, reflectă depozitarea răspândită a calciului în mușchi și redistribuția consecutivă a unei părți din calciu în lichidul extracelular, după ce nivelurile fosfatului revin la normal.

Alte cauze de hiperfosfatemie includ hipotermia, insuficiența hepatică severă și neoplasmele hematologice, fie din cauza unui turnover celular malign, fie a distrucției celulare produse de chimioterapie.

TRATAMENT **Hiperfosfatemia acută severă**

Tratamentul este orientat către scăderea fosfatului sangvin prin administrarea de antiacide care leagă fosfatul sau prin dializă, adesea necesară pentru tratamentul insuficienței renale. Deși suplimentul de calciu poate fi necesar dacă hipocalcemia este severă și simptomatică, administrarea calciului în timpul perioadei hiperfosfatemice tinde să crească depozitarea calciului la nivel extraosos și să agraveze leziunile tisulare. Nivelurile $1,25(OH)_2D$ pot fi scăzute în timpul fazei hiperfosfatemice și să revină la normal în timpul fazei oligurice de recuperare.

Osteita fibroasă după paratiroidectomie

Hipocalcemia severă după intervenția chirurgicală paratiroidiană este rară acum, când osteita fibroasă chistică este o manifestare rară a hiperparatiroidismului. Când osteita fibroasă chistică este severă, deficitele de mineralizare osoasă pot fi extinse. După paratiroidectomie, hipocacelmia poate persista timp de câteva zile dacă suplimentarea de calciu este insuficientă. Tratamentul poate să necesite administrarea parenterală de calciu; adaosul de calcitriol și de calciu oral poate fi uneori necesar timp de câteva săptămâni, până când defectele osoase sunt reparate (ceea ce, de-

sigur, are beneficiu terapeutic pe schelet), făcând posibilă întreruperea calciului parenteral și/sau reducerea dozelor.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL HIPOCALCEMIEI

Trebuie să ne asigurăm că este vorba de hipocalcemie adevărată; în plus, hipocalcemia tranzitorie acută poate fi o manifestare a unei boli acute, severe, așa cum s-a discutat mai sus. *Hipocalcemia cronică* poate fi atribuită unor afecțiuni asociate cu PTH absent sau ineficient. Criteriile clinice importante includ: durata bolii, semnele și simptomele bolilor asociate și prezența trăsăturilor care sugerează o anomalie ereditară. Pot fi utile un istoric al nutriției pentru recunoașterea unui aport scăzut de vitamină D și de calciu la vârstnici și al consumului excesiv de alcool, care sugerează deficit de magneziu.

Hipoparatiroidismul și PHP sunt boli cronice, de obicei (deși nu întotdeauna) apărând în adolescență; totuși, un debut al hipocalcemiei la adult este mai frecvent recent din cauza deficitelor nutriționale, a insuficienței renale sau a bolilor intestinal,e ceea ce poate duce la deficit de vitamină D sau o vitamină D ineficientă. Chirurgia la nivelul gâtului, chiar dacă a fost efectuată în trecut, poate fi asociată cu un debut tardiv al hipoparatiroidismului postoperator. Un istoric de convulsii ridică problema medicației cu anticonvulsivante. Defectele de dezvoltare pot sugera diagnosticul de PHP. Rahitismul și o varietate de sindroame neuromusculare și deformități pot indica acțiune ineficientă a vitaminei D, fie din cauza defectelor metabolismului vitaminei D, fie a deficitului de vitamină D.

Un model de *calciu scăzut cu fosfor crescut* în absența insuficienței renale sau a distrucției tisulare masive înseamnă aproape inevitabil hipoparatiroidism sau PHP. Un model de *calciu scăzut cu fosfor scăzut* indică o vitamină D absentă sau ineficientă, astfel afectând acțiunea PTH-ului asupra metabolismului calcic (dar nu și clearance al fosfatului). Ineficiența relativă a PTH-ului în homeostazia calciului din deficitul de vitamină D, terapia cu anticonvulsivante, bolile gastrointestinale și defectele ereditare din metabolismul vitaminei D duc la hiperparatiroidism secundar compensator. Excesul de PTH la nivelul transportului tubular renal al fosfatului influențează pierderea renală de fosfat și pentru hipofosfatemie.

Pot apărea excepții de la aceste modele. Majoritatea formelor de hipomagneziemie se datorează deficitului nutrițional de lungă durată, așa cum apare la alcoolicii cronici. În ciuda faptului că hipocalcemia este cauzată de absența acută a PTH-ului, nivelurile fosfatului sunt, de obicei, mai degrabă scăzute decât crescute, ca în cazul hipoparatiroidismului. Insuficiența renală cronică asociază frecvent hipocalcemie și hiperfosfatemie, deși este prezent hiperparatiroidismul secundar.

Diagnosticul se stabilește prin aplicarea testelor imune pentru PTH, a testelor pentru metaboliții vitaminei D și a măsurătorilor răspunsului AMPc urinar la PTHul exogen. În hipoparatiroidismul ereditar și dobândit și în hipomagneziemia severă, PTH-ul este fie nedetectabil, fie în parametri normali (Fig. 27-4). Această descoperire la un pacient hipocalcemic susține hipoparatiroidismul, spre deosebire de acțiunile ineficiente ale PTH-ului, în care chiar și hipocalcemia ușoară asociază niveluri crescute ale PTH-ului. De aici eșecul de a detecta nivelurile crescute ale PTH, ceea ce duce la stabilirea diagnosticului de hipoparatiroidism; nivelurile crescute sugerează prezența hiperparatiroidismului secundar, așa cum apare în multe dintre situațiile în care hormonul este ineficient din cauza anomaliilor asociate ale acțiunii vitaminei D. Testele pentru 25(OH)D pot fi folositoare. Niveluri scăzute sau scăzut normale ale 25(OH)D indică deficit de vitamină D datorită lipsei de expunere la razele solare, aport inadecvat de vitamină D sau malabsorbție intestinală. Recunoașterea faptului că hipocalcemia ușoară, rahitismul și hipofosfatemia se datorează terapiei anticonvulsivante se face prin istoricul pacientului.

TRATAMENT Stări hipocalcemice

Managementul hipoparatiroidismului, al PHP, al insuficienței renale cronice și al defectelor ereditare în metabolismul vitaminei D implică utilizarea vitaminei D sau a metaboliților acesteia și a suplimentului de calciu. Vitamina D însăși este cea mai puțin scumpă formă de înlocuitor de vitamină D și se folosește frecvent în tratamentul hipoparatiroidismului necomplicat și în unele boli asociate cu acțiune ineficientă a vitaminei D. Când vitamina D se folosește profilactic, ca în cazul vârstnicilor sau a celor care primesc terapie anticonvulsivantă cronică, este o margine de siguranță mai mare decât în cazul celor mai potenți metaboliți. Cu toate acestea, majoritatea bolilor în care se administrează cronic vitamina D pentru hipocalcemie necesită cantități de 50-100 de ori doza zilnică de înlocuire, deoarece formarea de $1,25(OH)_2D$ este deficitară. În asemenea situații vitamina D nu este mai sigură decât metabolitul activ, deoarece intoxicația poate apărea în cazul administrării de doze mari (din cauza depozitelor din grăsime). Calcitriolul este mai rapid în debutul acțiunii și are și un timp de înjumătățire scurt.

Vitamina D [cel puțin 1 000 U/zi (2-3 μg/zi) (niveluri mai mari sunt necesare la vârstnici)] sau calcitrolul (0,25-1 μg/zi) este necesar pentru a preveni rahitismul la indivizii sănătoși. În contrast, 40 000-120 000 U (1-3 mg) de vitamină D_2 sau D_3 sunt necesare în hipoparatiroidism. Doza de calcitriol este neschimbată în hipoparatiroidism, deorece defectul este în hidroxilarea de către 25(OH) D-1α-hidroxilaza. Calcitriolul se mai folosește în afecțiuni

ale 25(OH)D-1α-hidroxilazei; defectele receptorului de vitamină D sunt mult mai greu de tratat.

Pacienții cu hipoparatiroidism trebuie să primească 2-3 g de calciu elemental p.o. pe zi. Cei doi agenți, vitamina D sau calcitriolul și calciul oral, pot varia independent. Excreția de calciu urinar trebuie să fie monitorizată atent. Dacă hipocalcemia alternează cu episoade de hipercalcemie la pacienții foarte fragili, cu hipoparatiroidism, administrarea de calcitriol și tiazide, așa cum s-a discutat anterior, poate face tratamentul bolii mai ușor.



CAPITOLUL 28
OSTEOPOROZA

Robert Lindsay ■ Felicia Cosman

Osteoporoza, o boală caracterizată prin scăderea rezistenței osoase, este prevalentă în rândul femeilor în postmenopauză, dar apare și la bărbații și la femeile cu alte boli de bază sau care au factori de risc mari, care asociază demineralizare osoasă. Manifestările clinice principale sunt fracturile vertebrale și de șold, deși fracturile pot apărea în orice loc în schelet. Osteoporoza afectează > 10 milioane de indivizi în Statele Unite, dar numai o mică proporție este diagnosticată și tratată.

DEFINIȚIE

Osteoporoza se definește ca o reducere a rezistenței osoase care duce la un risc crescut de fractură. Pierderea de țesut osos este asociată cu deteriorarea microarhitecturii scheletale. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește osteoporoza ca o densitate osoasă de 2,5 derivații standard (SDs) sub medie la indivizii tineri, sănătoși, de același sex – denumit și *scor T* de -2,5. Femeile la postmenopauză care ajung la nivelul minim al intervalului normal al tinerilor (un scor T < -1,0) sunt definite ca având densitate osoasă scăzută și au un risc mare de a dezvolta osteoporoză. Mai mult de 50% dintre fracturile femeilor la postmenopauză, printre care și fracturile de șold, apar în acest grup cu densitate osoasă scăzută.

EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite până la 8 milioane de femei și 2 milioane de bărbați au osteoporoză (un scor T < -2,5) și încă 18 milioane de indivizi au niveluri ale masei osoase care îi plasează la risc de dezvoltare a osteoporozei (de exemplu, scor T de masă osoasă < -1,0). Osteoporoza apare mai frecvent odată cu înaintarea în vârstă, pe măsură ce țesutul osos se pierde progresiv. La femei pierderea funcției ovariene la menopauză (tipic în jurul vârstei de 50 de ani) precipită pierderea osoasă rapidă, astfel încât majoritatea femeilor întrunesc criteriile de diagnostic pentru osteoporoză la vârsta de 70-80 de ani.

Epidemiologia fracturilor urmărește tendința de pierdere a densității osoase. Fracturile radiusului distal cresc ca frecvență înainte de vârsta de 50 de ani și ating un platou la 60 de ani, de aici încolo având o creștere mică, dependentă de vârstă. În contrast, ratele de incidență pentru fracturile de șold se dublează la fiecare 5 ani după vârsta de 70 de ani (Fig. 28-1). Această epidemiologie distinctă poate fi legată de felul în care oamenii cad pe măsură ce îmbătrânesc, având mai puține căderi cu mâna întinsă și mai multe căderi direct pe șold. Cel puțin 1,5 milioane de fracturi se produc în fiecare an în Statele Unite ca o consecință a osteoporozei. Pe măsură ce populația continuă să îmbătrânească, numărul total al fracturilor va continua să crească.

Aproximativ 300 000 de fracturi de șold se produc în fiecare an în Statele Unite, majoritatea necesitând internare în spital și intervenție chirurgicală. Probabilitatea ca un individ de rasă albă la 50 de ani să facă o fractură de șold pe parcursul vieții sale este de 14% la femei și de 5% la bărbați; riscul

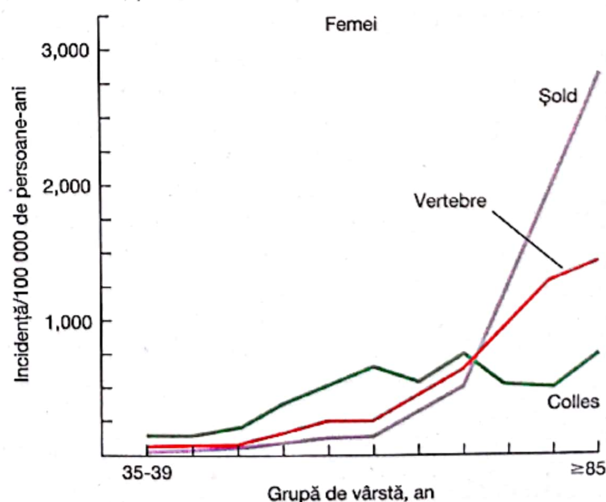


FIGURA 28-1
Epidemiologia fracturilor vertebrale, de șold și Colles în funcție de vârstă. *(Adaptat după C. Cooper, L. J. Melton III: Trends Endocrinol Metab 3:224, 1992; cu autorizație.)*

negrilor este mai mic (aproximativ la jumătate). Fracturile de șold asociază o incidență crescută a trombozei venoase profunde și a embolismului pulmonar (20-50%) și o rată de mortalitate între 5 și 20% în anul de după intervenția chirurgicală.

În fiecare an se produc în Statele Unite aproximativ 700000 de fracturi vertebrale prin tasare. Doar o parte dintre ele sunt recunoscute clinic, deoarece multe sunt relativ asimptomatice și sunt identificate întâmplător în cadrul unor radiografii făcute din alte motive (**Fig. 28-2**). Fracturile vertebrale rareori necesită spitalizare, dar se asociază cu morbiditate pe termen lung și cu o ușoară creștere a ratei mortalității determinată, în primul rând, de o boală pulmonară. Fracturile vertebrale multiple duc la scăderea înălțimii (uneori chiar și cu câțiva centimetri), cifoză, dureri și disconfort secundare biomecanicii alterate a spatelui. Fracturile toracice pot asocia boli pulmonare restrictive, în timp ce fracturile lombare se însoțesc de simptome abdominale care includ distensie, sațietate precoce și constipație.

Aproximativ 250000 de fracturi ale articulației mâinii se produc în Statele Unite în fiecare an. Fracturile altor oase (estimate la aproximativ 300000 pe an) au loc, de asemenea, în cadrul osteoporozei; nu este surprinzător în condițiile unei pierderi osoase care reprezintă un fenomen sistemic. Fracturile de pelvis și de humerus proximal se asociază, clar, osteoporozei. Deși unele fracturi rezultă în urma traumatismelor majore, pragul pentru fractură este redus la un os osteoporotic (**Fig. 28-3**). În plus față de densitatea osoasă, mai există un număr de factori de risc pentru fractură, cei mai frecvenți fiind descriși în **Tabelul 28-1**. Vârsta, fracturile în antecedente, istoricul familial de fracturi în cadrul osteoporozei, greutatea mică, consumul de țigarete și excesul de alcool reprezintă toți factori independenți, care prezic fractura. Bolile cronice ce au componente inflamatorii care cresc remodelarea osoasă, printre care și artrita reumatoidă, cresc riscul de osteoporoză, ca și bolile cu malabsorbție. Bolile cronice care cresc riscul de cădere sau de fragilitate, printre care și demența, boala Parkinson și scleroza multiplă, cresc, de asemenea, și riscul de fractură.



FIGURA 28-2
Radiografie de profil de coloană vertebrală care arată osteopenie și deformare severe de tip pană (compresie severă anterioară).

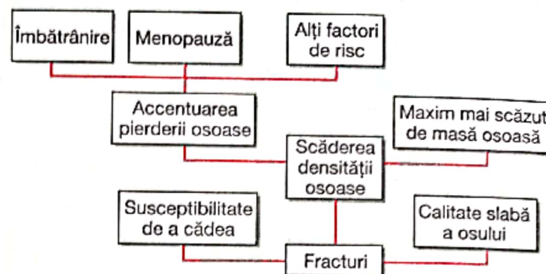


FIGURA 28-3
Factorii care duc la fracturi osteoporotice.

În Statele Unite și în Europa fracturile din cadrul osteoporozei sunt mai frecvente la femei decât la bărbați probabil din cauza unui maxim mai scăzut de masă osoasă, precum și a pierderii osoase din postmenopauză. Cu toate acestea, această diferență dintre sexe în densitate osoasă și în creșterea riscului de fractură de șold legată de vârstă nu este la fel de evidentă ca în alte culturi, posibil din cauza geneticii, a activității fizice sau a dietei.

Înseși fracturile reprezintă un factor de risc pentru fracturi ulterioare (Tabel 28-1). Fracturile vertebrale cresc riscul altor fracturi vertebrale, la fel cum crește și riscul de fracturi periferice, printre care șoldul și pumnul. Fracturile de pumn cresc, și ele, riscul de fracturi vertebrale și de șold. Consecutiv, în rândul indivizilor cu vârsta peste 50 de ani, orice fractură trebuie considerată ca potențial legată de osteoporoză indiferent de circumstanțele fracturii. Osul osteoporotic este mai predispus la fracturi decât osul normal, la orice grad de traumatism, iar o fractură la un individ peste 50 de ani ar trebui să declanșeze procesul de evaluare pentru osteoporoză.

TABELUL 28-1

FACTORII DE RISC PENTRU FRACTURILE OSTEOPOROTICE

Nemodificabili	Deficit de estrogen
Istoric personal de fracturi în viața adultă	Menopauză precoce (< 45 de ani) sau ovarectomie bilaterală
Istoric de fractură la rudele de gradul întâi	Amenoree premenstruală prelungită(>1 an)
Sexul feminin	Aport scăzut de calciu
Vârsta avansată	Alcoolism
Rasa albă	Văz afectat în pofida corecției potrivite
Demență	Căderi recurente
Potențial modificabile	Exercițiu fizic insuficient
Fumat	Sănătate afectată/fragilitate
Greutate scăzută [<58 kg (127 lb)]	

FIZIOPATOLOGIE

REMODELAREA OSOASĂ

Osteoporoza rezultă din pierdere osoasă cauzată de schimbările în remodelarea osoasă survenite odată cu îmbătrânirea, precum și de factori extrinseci și intrinseci care exagerează acest proces. Aceste schimbări pot fi suprapuse unui vârf mai mic de masă osoasă. În consecință, înțelegerea remodelării osoase este un proces fundamental în explicarea fiziopatologiei osteoporozei (Cap. 25). În timpul creșterii scheletul se mărește în dimensiuni prin creștere liniară și prin apoziție de țesut osos nou la suprafața externă a cortexului (Fig. 28-4). Al doilea proces se numește *modelare*, un proces care permite osului lung să se adapteze la forma de stres la care este supus. Producția crescută de hormoni sexuali la pubertate este necesară pentru maturizarea scheletală, care atinge un maxim de masă și de densitate la adultul tânăr. În jurul pubertății dismorfismul sexual în dimensiunea scheletului devine evidentă, deși densitatea osoasă adevărată rămâne asemănătoare între sexe. Nutriția și stilul de viață joacă, de asemenea, un rol important în creștere, deși factorii genetici sunt principali în determinarea vârfului de masă osoasă și de densitate. Multiple gene controlează creșterea scheletală, masa osoasă de vârf și dimensiunile corpului, la fel ca și structura scheletului și densitatea acestuia. Factorul ereditar are importanță pentru 50-80% din densitatea și dimensiunea osoasă, potrivit unor studii gemene. Deși vârful de masă osoasă este adesea mai scăzut în rândul indivizilor cu istoric familial de osteoporoză, asocierea studiilor de gene candidat [receptor de vitamină D; colagen tip I, receptorul pentru estrogen (ER), interleukina 6 (IL-6); și factorul de creștere I de tip insulinic (IGF-1)] și de masă osoasă, turnover osos și prevalența fracturii au fost inconsistente. Studiile de legătură sugerează că un locus genetic de pe cromozomul 11 se asociază cu masă osoasă mare. S-a demonstrat că familiile cu masă osoasă mare și fără o pierdere importantă de masă osoasă legată de vârstă au o mutație punctiformă în LRP5, o proteină legată de receptorul pentru lipoproteinele cu densitate mică. Rolul acestei gene în producția generală rămâne neclar, deși o mutație nefuncțională apare în sindromul osteoporoză-pseudogliom, iar semnalizarea LRP5 pare a fi importantă în controlarea formării de os.

La adulți remodelarea osoasă, nu modelarea, este principalul proces metabolic scheletal. Remodelarea osoasă are două funcții principale: (1) să repare microleziunile de la nivel scheletal în scopul menținerii rezistenței osoase și (2) să furnizeze calciu din schelet în încercarea de a menține calciul seric. Remodelarea poate fi activată de microtraumatismele osoase ca rezultat al stresului excesiv sau acumulat. Cererile acute de calciu implică o resorbție mediată de osteoclaste, precum și un transport de calciu prin intermediul osteocitelor. Cererile cronice de calciu duc la hiperparatiroidism secundar, remodelare osoasă crescută și pierdere globală de țesut osos.

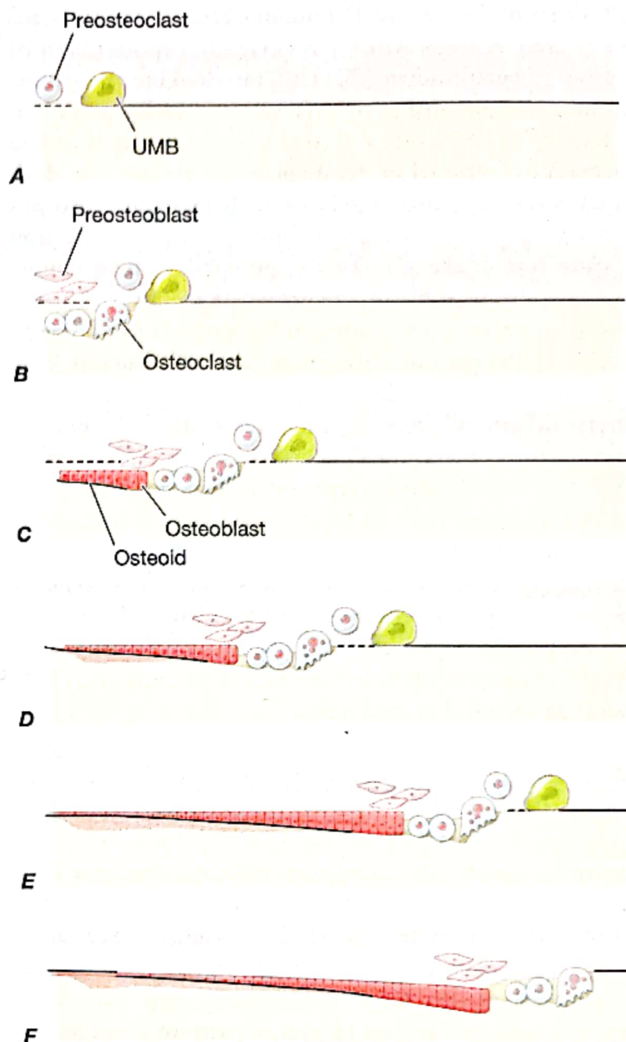


FIGURA 28-4
Mecanismul remodelării osoase. Unitatea moleculară de bază (UMB) se mișcă de-a lungul suprafeței trabeculare la o rată de aproximativ 10 µm/zi. Figura descrie remodelarea pe o perioadă de aproximativ 120 de zile. ***A.*** Inițierea celulelor liniei UMB se contractă pentru a expune colagenul și a atrage preosteoclastele. ***B.*** Osteoclastele fuzionează în celule multinucleate care resorb o cavitate. Celulele mononucleare continuă resorbția, iar preosteoblastele sunt stimulate să prolifereze. ***C.*** Osteoblastele se aliniază la fundul cavității și încep formarea de osteoid (negru). ***D.*** Osteoblaștii continuă formarea și mineralizarea. Osteoidul precedent începe să mineralizeze (linii orizontale). ***E.*** Osteoblastele încep să se aplatizeze. ***F.*** Osteoblastele se transformă în celule mucoase; remodelarea osoasă la suprafața inițială (stânga desenului) este acum completă, dar UMB încă avansează (spre dreapta). (*Adaptată după S. M. Ott, în J. P. Bilezikian și colab.l [ed.]: Principles of Bone Biology, vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, p. 231-241.*)

Remodelarea osoasă este reglată și de o serie de hormoni circulanți, printre care estrogenii, androgenii, vitamina D și hormonul paratiroidian (PTH), precum și prin intermediul factorilor de creștere produși la nivel local ca IGF-1

şi hormonul de creştere II imunoreactiv (IGH-II), factorul de creştere transformator β (TGF-β), peptidul legat de hormonul paratiroidian (PTHrP), interleukine (ILs), prostaglandine şi membri ai superfamiliei factorilor de necroză tumorală (TNF). Aceşti factori modelează rata la care se activează noi situsuri de remodelare, un proces care duce iniţial la resorbţie osoasă prin osteoclaste, urmat de o perioadă de reparare, în care se sintetizează ţesut osos nou de către osteoblaste. Citokina responsabilă pentru comunicarea dintre osteoblaste, alte celule ale măduvei hematogene şi osteoclaste a fost identificată drept RANK ligand (RANKL) [receptorul activator al factorului nuclear kappa B (NFκB)]. RANKL, un membru al familiei TNF, este secretat de osteoblaste şi de anumite celule ale sistemului imun (Cap. 25). Receptorul pentru osteoclast al acestei proteine se numeşte *RANK*. Activarea RANK prin intermediul RANKL este calea finală în dezvoltarea osteoclastului şi în activarea acestuia. O capcană umorală pentru RANKL, secretată de asemenea de osteoblaste, se numeşte *osteoprotegerina* (**Fig. 28-5**). Modularea secreţiei de osteoclaste şi activitatea par a fi legate de interacţiunea dintre aceşti trei factori. Influenţele suplimentare includ nutriţia (mai ales aportul de calciu) şi efortul fizic.

La adulţii tineri osul resorbit este înlocuit cu un ţesut egal cantitativ de ţesut osos nou. Astfel, masa scheletului rămâne constantă după ce se atinge vârful de masă al adultului. După vârsta de 30-45 de ani procesele de resorbţie şi de formare nu mai sunt echilibrate, iar resorbţia depăşeşte formarea. Dezechilibrul poate debuta la vârste diferite şi variază în funcţie de diferitele locuri din schelet; devine exagerată la femei după menopauză. Pierderea excesivă de os se produce prin creşterea activităţii osteoclastelor şi/sau scăderii activităţii osteoblastelor. În plus, o creştere a frecvenţei activării remodelării şi, astfel, a numărului de situsuri de remodelare, poate creşte dezechilibrul mic de la nivelul fiecărei unităţi de remodelare. Creşterea recrutării de situsuri de remodelare osoasă duce la o reducere reversibilă în ţesutul osos, dar poate rezulta şi pierdere permanentă de ţesut şi arhitectură scheletică întreruptă. La nivelul osului trabecular, dacă osteoclastele penetrează trabeculele, nu lasă şabloane pentru formare nouă de os şi, astfel, apare pierdere rapidă de os, iar conectarea osului spongios devine slăbită. Un număr mai mare de situsuri de remodelare creşte şansa acestui eveniment. În osul cortical creşterea activării remodelării duce la un os mai poros. Efectul acestei creşteri a porozităţii osului cortical poate fi modest dacă diametrul global al osului nu se schimbă. Cu toate acestea, apoziţia scăzută de os nou la nivelul suprafeţei periostale împreună cu creşterea resorbţiei endocorticale a osului scade rezistenţa biochimică a osului lung. Chiar şi o exagerare uşoară a pierderii normale de os creşte riscul de fracturi în cadrul osteoporozei, din cauza schimbărilor care pot apărea la nivel arhitectural.

ALIMENTAREA CU CALCIU

Masa osoasă de vârf poate fi scăzută de aportul inadecvat de calciu din timpul creşterii, alături de alţi factori nutriţionali (calorii, proteine şi alte minerale), ceea ce duce la un risc crescut de osteoporoză mai târziu în cursul vieţii. În timpul perioadei de adult, aportul insuficient de calciu contribuie la hiperparatiroidismul secundar relativ şi la o creştere a ratei de remodelare osoasă în scopul menţinerii nivelurilor normale ale calciului seric. PTH stimulează hidroxilarea vitaminei D la nivel renal, ceea ce duce la niveluri crescute de 1,25-dihidroxivitamină D [1,25(OH)2D] şi la creşterea absorbţiei gastrointestinale a calciului. PTH reduce şi pierderea de calciu la nivel renal. Deşi toate acestea reprezintă răspunsuri compensatorii homeostatice pentru ajustarea capitalului de calciu, efectele pe termen lung sunt dăunătoare pentru schelet, deoarece creşterea ratelor de remodelare şi dezechilibrul în curs de desfăşurare dintre resorbţie şi formare la nivelul situsurilor de remodelare se combină şi accelerează pierderea de ţesut osos.

Un aport zilnic de calciu mai mic de 400 mg este dăunător scheletului, iar aportul de 600-800 mg, care reprezintă aportul mediu al adulţilor din Statele Unite, este, probabil, suboptim. Aportul zilnic recomandat de 1 000-1 200 mg pentru adulţi acoperă heterogenitatea populaţiei în ceea ce priveşte controlul echilibrului calciului.

VITAMINA D

(Vezi şi Cap. 25) Deficitul sever de vitamină D duce la rahitism la copii şi la osteomalacie la adulţi. Cu toate acestea, există din ce în ce mai multe dovezi că insuficienţa vitaminei D poate fi mai prevalentă decât s-a crezut iniţial, mai ales în rândul indivizilor cu risc crescut, precum sunt vârstnicii, cei care trăiesc în ţările nordice şi indivizii cu nutriţie deficitară, malabsorbţie sau boală cronică de ficat sau de rinichi. Indivizii cu tenul închis au, de asemenea, risc de deficit de vitamină D. Un comitet de experţi a sugerat că nivelurile acceptate ale 25-hidroxivitaminei D serice [25(OH)D] au fost alese prea jos şi că nivelurile optime ale 25(OH)D seric sunt > 75 nmol/L (30 ng/mL). Ca să se atingă acest nivel la majoritatea adulţilor este necesar un aport de 800-1 000 de unităţi/zi, mai ales la cei care evită lumina soarelui sau care folosesc în mod curent loţiuni cu factor de protecţie solară. Insuficienţa vitaminei D duce la un hiperparatiroidism secundar compensator şi este un factor de risc important pentru osteoporoză şi fracturi. Unele studii au demonstrat faptul că > 50% dintre pacienţii internaţi într-o secţie de medicină internă au trăsături biochimice ale deficitului de vitamină D, printre care şi niveluri crescute ale PTH-ului şi ale fosfatazei alkaline, şi niveluri scăzute ale calciului ionizat. Femeile care trăiesc în ţările nordice au niveluri de vitamină D care scad pe parcursul lunilor de iarnă. Acest lucru se asociază cu pierderea sezonieră de os, reflectând creşterea turnover-ului osos. Chiar şi printre indivizii sănătoşi din ambulatoriu deficitul uşor de vitamină D este în creştere. Tratamentul cu vitamină D poate duce la revenirea nivelurilor la normal [> 75 μmol/L (30 ng/mL)] şi previne creşterea asociată a remodelării osoase, a pierderii osoase şi a fracturilor. Reducerea ratei fracturilor a fost demonstrată la indivizii din ţările

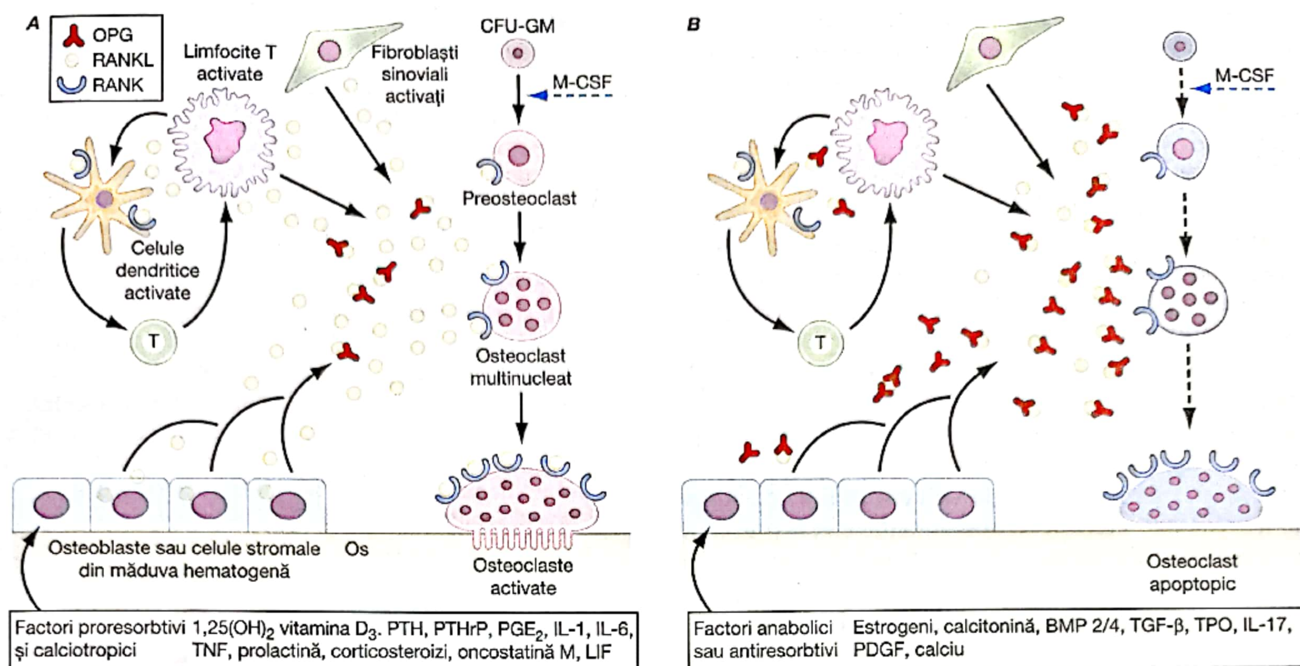


FIGURA 28-5

Controlul hormonal al resorbţiei osoase. A. Factori proresorbtivi şi calciotropici. **B.** Factori anabolici şi antiosteoclastici. Expresia RANKL este indusă în osteoblaste, activată în celulele T, fibroblastele sinoviale şi celulele stromei măduvei osoase. Se conectează de receptorul legat de membrană RANK ca să promoveze diferenţierea, activarea şi supravieţuirea osteoclastului. Invers, expresia osteoprotegerinei (OPG) este indusă de factori care blochează catabolismul osos şi promovează efectele anabolice. OPG leagă şi neutralizează RANKL, ducând la blocarea osteoclastogenezei şi la scăderea supravieţuirii osteoclaste preexistente. CFU-GM, unităţile formatoare ale coloniilor, granulocite-macrofage; IL, interleukina; LIF, factorul inhibitor al leucemiei; M-CSF, factorul de stimulare a coloniei de macrofage; OPG-L, ligandul osteoprotegerinei; PDGF, factorul de creştere derivat din plachete; PGE_2, prostaglandina E_2; PTH, hormonul paratiroidian; RANKL, receptorul activator al factorului nuclear NFκB; TNF, factorul de necroză tumorală; TGF-β, factorul de creştere transformator β; TPO, trombospondina. (*După W. J. Boyle şi colab.: Nature 423: 337, 2003.*)

nordice care au un aport mai mare de vitamină D şi care au niveluri mai mari de 25(OH)D (vezi în continuare în capitol). Nivelul adecvat de vitamină D poate să afecteze riscul şi/sau severitatea altor boli, printre care cancerele (colorectal, de prostată şi de sân), bolile autoimune şi diabetul zaharat.

STATUSUL ESTROGENIC

Deficitul de estrogen duce la pierdere osoasă prin două mecanisme diferite, dar legate: (1) activarea unor situsuri noi de remodelare osoasă şi (2) exagerarea dezechilibrului dintre formarea de os şi resorbţie. Schimbarea în frecvenţa de activare duce la o pierdere temporară de os până când se stabileşte un echilibru între resorbţie şi formare. Dezechilibrul în remodelare, cu toate acestea, duce la o pierdere permanentă de masă. În plus, prezenţa mai multor situsuri de remodelare la nivel scheletal cresc probabilitatea ca trabeculele să fie penetrate, eliminând şablonul pe care se poate forma noul os şi cresc pierderea de ţesut osos.

Cea mai frecventă stare cu deficit de estrogen este încetarea funcţiei ovariene în acelaşi timp cu menopauza, care apare în jurul vârstei de 51 de ani (Cap. 12). Astfel, cu speranţa de viaţă actuală, o femeie obişnuită va petrece aproximativ 30 de ani fără un supliment de estrogen. Mecanismul prin care deficitul de estrogen duce la pierdere osoasă este rezumat în Fig. 28-5. Celulele măduvei hematogene (macrofagele, monocitele, precursorii osteoclastelor, mastocitele) exprimă ER α şi β. Pierderea de estrogen duce la o creştere a producţiei de RANKL şi poate reduce producţia de osteoprotegerină, crescând recrutarea de osteoclaste. Estrogenul poate juca un rol important şi în determinarea speranţei de viaţă a celulei osoase, prin controlarea ratei de apoptoză. Astfel, în situaţii de deprivare estrogenică, speranţa de viaţă a osteoblastelor poate fi scăzută, în timp ce longevitatea şi activitatea osteoclastelor sunt mărite.

Deoarece remodelarea este iniţiată la suprafaţa osului, ea urmează acel os trabecular – care are o suprafaţă considerabil mai mare (80%) decât osul cortical – care va fi afectat preferenţial de deficitul de estrogeni. Primele fracturi

au loc la nivelul locurilor în care osul trabecular contribuie cel mai mult la rezistență; consecutive, fracturile vertebrale sunt cele mai comune consecințe precoce ale deficitului de estrogeni.

ACTIVITATEA FIZICĂ

Inactivitatea, ca repausul prelungit la pat sau paralizia, duce la o pierdere semnificativă de os. În concordanță, atleții au o masă osoasă mai mare față de populația generală. Aceste modificări în masa scheletală sunt mai accentuate când stimulul apare între perioada de creștere și vârsta pubertății. Adulții au o capacitate mai mică de a crește masa osoasă după revenirea după efort fizic decât au copiii. Datele epidemiologice susțin efectele benefice pe schelet a nivelurilor mărite cronic ale activității fizice. Riscul de fractură este mai mic în comunitățile rurale și în țările unde activitatea fizică este menținută până la vârste avansate. Cu toate acestea, când un individ începe efortul fizic la vârsta adultă, efectele efortului moderat asupra scheletului sunt modeste, cu o creștere a masei osoase cu 1-2% în studiile pe termen scurt cu o durată < 2 ani. Se discută faptul că indivizii mai activi au un risc mai mic de a cădea și sunt și mai capabili de a se proteja în cazul unei căzături, reducând riscul de fractură.

BOLILE CRONICE

Diversele boli genetice și dobândite se asociază cu un risc crescut de osteoporoză (Tabel 28-2). Mecanismele care contribuie la pierderea de os sunt unice pentru fiecare boală și sunt determinate de mai mulți factori, precum nutriția, reducerea activității fizice și factori care afectează ratele de remodelare osoasă. La majoritatea, deși nu la toți, este mai probabil ca diagnosticul primar să fie făcut înainte ca osteoporoza să fie evidentă clinic.

MEDICAMENTE

Un număr mare de medicamente folosite în tratament au efecte potențial dăunătoare pe schelet (Tabel 28-3). *Glucocorticoizii* reprezintă cea mai frecventă cauză de osteoporoză indusă medicamentos. Adesea nu este posibil de determinat în ce măsură osteoporoza este legată de glucocorticoizi sau de alți factori, deoarece tratamentul este suprapus efectelor bolii primare, care în sine poate asocia pierdere osoasă (de exemplu, artrita reumatoidă). Dozele excesive de hormon tiroidian pot accelera remodelarea osoasă și duce la pierdere de os.

Alte medicamente au efecte mai puțin dăunătoare pe schelet decât dozele farmacologice de glucocorticoizi. Se crede că *anticonvulsivantele* măresc riscul de osteoporoză, deși mulți indivizi afectați au insuficiență de $1,25(OH)_2D$, așa cum unele anticonvulsivante induc sistemul citocromului P450 și metabolismul vitaminei D. Pacienții care fac transplant au cel mai mare risc de pierdere rapidă osoasă și de fractură nu doar din cauza glucocorticoizilor, cât și a tratamentului cu alte imunosupresoare, ca ciclosporina și tacrolimusul (FK506). În plus, acești pacienți au adesea anomalii metabolice de bază, ca insuficiența hepatică sau renală, care predispun la pierdere de os.

Inhibitorii aromatazei care blochează puternic enzima aromatază, cu rol de a transforma androgenii și alți precursori adrenali în estrogeni, reduc nivelurile estrogenului postmenopauză în mod dramatic. Acești agenți, care se

TABELUL 28-2

BOLI ASOCIATE CU O CREȘTERE A RISCULUI DE OSTEOPOROZĂ GENERALIZATĂ LA ADULT

Stări hipogonadale
- Sindrom Turner
- Sindrom Klinefelter
- Anorexie nervoasă
- Amenoree hipotalamică
- Hiperprolactinemie
- Alte stări hipogonadale primare sau secundare

Boli endocrine
- Sindrom Cushing
- Hiperparatiroidism
- Tireotoxicoză
- Diabet zaharat tip 1
- Acromegalie
- Insuficiență suprarenală

Boli gastrointestinale și de nutriție
- Malnutriție
- Nutriție parenterală
- Sindroame de malabsorbție
- Gastrectomie
- Boală severă de ficat, mai ales ciroză biliară
- Anemie pernicioasă

Boli reumatologice
- Artrită reumatoidă
- Spondilită anchilozantă

Boli hematologice/neoplasme
- Mielom multiplu
- Limfom și leucemie
- Secreție de hormon paratiroidian (PTH) asociată neoplaziei
- Mastocitoză
- Hemofilie
- Talasemie

Boli ereditare selectate
- Osteogenesis imperfecta
- Sindrom Marfan
- Hemocromatoză
- Hipofosfatazie
- Boli de depozitare ae glicogenului
- Homocisteinuria
- Sindrom Ehlers-Danlos
- Porfirie
- Sindrom Menkes
- Epidermoliza buloasă

Alte afecțiuni
- Imobilizare
- Boală pulmonară obstructivă cronică
- Sarcină sau alăptare
- Scolioză
- Scleroză multiplă
- Sarcoidoză
- Amiloidoză

TABELUL 28-3

MEDICAMENTE ASOCIATE CU UN RISC CRESCUT DE OSTEOPOROZĂ GENERALIZATĂ LA ADULT

Glucocorticoizi	Exces de tiroxină
Ciclosporine	Aluminiu
Medicamente citotoxice	Agoniști de hormoni eliberatori de gonadotropină
Anticonvulsivante	Heparină
Exces de alcool	Litiu
Inhibitori de aromatază	

folosesc în diverse stadii de cancer de sân, au şi un efect dăunător asupra densităţii osoase şi a riscului de fractură.

FUMATUL

Fumatul de ţigarete pe o perioadă lungă duce la efecte dăunătoare asupra masei osoase, care pot fi mediate direct de efectele toxice ale osteoblastelor sau indirect, prin modificarea metabolismului estrogenului. În medie, fumătoarele de ţigarete ajung la menopauză cu 1-2 ani mai repede decât populaţia generală. Fumatul de ţigarete are şi efecte secundare care pot modula statusul scheletal, printre care boli respiratorii intercurente sau alte afecţiuni, fragilitate, scăderea toleranţei la efort fizic, nutriţie defectuoasă şi nevoia de medicamente suplimentare (de exemplu, glucocorticoizi pentru boala pulmonară).

MĂSURAREA MASEI OSOASE

Astăzi sunt disponibile o serie de tehnici noninvazive pentru estimarea masei sau a densităţii scheletului. Acestea includ absorbtiometrie duală cu raze X (DXA), absorbtiometrie simplă cu raze X (SXA), CT cantitativ şi ultrasunete (US).

DXA este o tehnică cu raze X deosebit de precisă, care a devenit standard pentru măsurarea densităţii osoase în majoritatea centrelor medicale. Deşi poate fi folosită pentru măsurători în orice situs scheletal, determinările, de obicei, sunt făcute la nivelul coloanei lombare şi a şoldului. Aparatele DXA portabile au fost dezvoltate să măsoare călcâiul (calcaneul), antebraţul (radius şi ulna) sau degetul (falange). DXA poate fi folosit şi pentru a măsura compoziţia corpului. În tehnica DXA două raze X sunt folosite pentru a estima aria de ţesut mineralizat, iar conţinutul mineral este împărţit în funcţie de zonă, ceea ce corectează parţial pentru dimensiunile corpului. Cu toate acestea, această corecţie este doar parţială, deoarece DXA este o tehnică de scanare bidimensională şi nu poate estima profunzimea sau diametrul postero-anterior al osului. Astfel, oamenii scunzi au o densitate minerală osoasă mai mică decât media (BMD). Pintenii osoşi, care apar frecvent în artroză, tind să crească în mod eronat densitatea osoasă a coloanei vertebrale şi reprezintă o problemă specială în măsurarea coloanei la pacienţii vârstnici. Deoarece instrumentarul pentru DXA este furnizat de mai mulţi producători, rezultatul variază în termeni absoluţi. Consecutiv, a devenit rutină compararea rezultatelor cu valorile „normale" prin folosirea scorurilor T, care compară rezultatele individuale cu cele din populaţia tânără care are aceeaşi rasă şi acelaşi sex. Scorurile Z compară rezultatele individuale cu cele ale unei populaţii care are aceeaşi vârstă şi care se potriveşte şi ca rasă şi ca sex. Astfel, o femeie de 60 de ani cu un scor Z de -1 (1 SD sub medie pentru aceeaşi vârstă) are un scor T de -2.5 (2,5 SD sub media pentru un grup de control tânăr) (**Fig. 28.6**). Un scor T sub -2,5 în coloana lombară, colul femural sau şoldul per ansamblu reprezintă un diagnostic de osteoporoză.

CT se foloseşte în primul rând pentru măsurătorile coloanei vertebrale şi, mai recent, şi ale şoldului. CT-ul periferic se foloseşte pentru măsurarea osului din antebraţ sau a tibiei. Rezultatele obţinute la CT sunt diferite de toate celelalte disponibile, deoarece această tehnică este tridimensională şi poate furniza adevărata densitate (masă de ţesut osos per unitate de volum). CT poate să analizeze specific osul trabecular, conţinutul osului cortical şi volumul separat. Cu toate acestea, CT rămâne o investigaţie scumpă, implică o expunere mare la radiaţii şi este mai puţin reproductibil ca DXA. O tehnică nouă care foloseşte o scanare CT cu rezoluţie mare este *Xtreme CT*, care poate furniza informaţii şi asupra arhitecturii scheletale, inclusiv asupra modului de legare a osului spongios.

US se foloseşte pentru măsurarea masei osoase prin calcularea atenuării semnalului la trecerea prin os sau a vitezei cu care traversează osul. Este neclar dacă US evaluează şi altă proprietate a osului în afară de masa osoasă (de exemplu, calitatea), dar acesta reprezintă un potenţial avantaj al tehnicii. Datorită costului scăzut şi a mobilităţii, US este foarte util ca o procedură de screening.

Toate aceste tehnici de măsurare a BMD au fost aprobate de Food and Drug Administration (FDA) SUA, bazându-se pe capacitatea lor de a prezice riscul de fractură. Şoldul este locul de elecţie de măsurare a majorităţii indivizilor, deoarece prezice riscul de fractură de şold, consecinţa cea mai importantă a osteoporozei, mai bun decât orice alt loc de măsurare a densităţii osoase. Când se fac măsurători ale şoldului prin DXA, coloana vertebrală poate fi măsurată concomitent. La pacientele mai tinere precum cele la perimenopauză sau la postmenopauză precoce, măsurătorile coloanei vertebrale sunt cel mai sensibil indicator de pierdere osoasă.

CÂND SE MĂSOARĂ MASA OSOASĂ

Ghidurile clinice au fost elaborate în scopul folosirii densitometriei osoase în practica clinică. Primele ghiduri

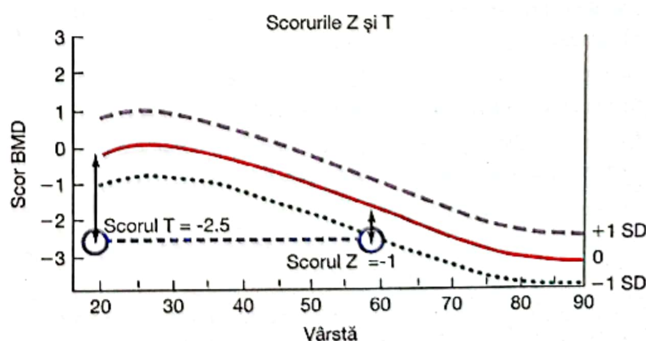


FIGURA 28-6
Legătura dintre scorurile Z şi scorurile T la o femeie în vârstă de 60 de ani. BMD, densitate minerală osoasă; SD, derivaţie standard.

ale National Osteoporosis Foundation recomandau măsurătorile de masă osoasă la femeile în postmenopauză, presupunând că au cel puțin un factor de risc pentru osteoporoză în plus față de vârstă, sex și deficit estrogenic. Ghidurile recomandă în plus ca măsurătorile de masă osoasă să fie făcute la *toate* femeile până în 65 de ani, un punct de vedere ratificat de U.S. Preventive Health Services Task Force. Criteriile aprobate pentru rambursarea serviciilor medicale pentru BMD sunt descrise în Tabelul 28-4.

CÂND SE ÎNCEPE TRATAMENTUL ÎN FUNCȚIE DE REZULTATELE MASEI OSOASE

Majoritatea ghidurilor propun ca pacienții să fie luați în considerare pentru tratament atunci când BMD este > 2,5 SD sub valoarea medie a adulților tineri (scor T ≤ -2,5), un nivel compatibil cu diagnosticul de osteoporoză. Tratamentul trebuie luat în considerare la femeile în postmenopauză cu risc de fractură, chiar dacă BMD nu este în intervalul osteoporotic. Factorii de risc (vârstă, fracturi în antecedente, istoric familial de fractură de șold, greutate mică, fumat, exces de alcool, utilizare de steroizi și artrită reumatoidă) pot fi combinați cu BMD, pentru a evalua riscul de fractură pe o perioadă de 5 sau 10 ani. Pragul de tratament depinde de analizele cost-eficiență, dar este, probabil, de aproximativ 1% pe an de risc în Statele Unite.

ABORDAREA PACIENTULUI Osteoporoză

Tranziția din perimenopauză este o ocazie bună de a intra într-o discuție despre factorii de risc pentru osteoporoză și posibilitatea efectuării unui test BMD. Un istoric amănunțit și un examen fizic ar trebui să fie făcute în scopul identificării factorilor de risc pentru osteoporoză. Un scor Z scăzut crește suspiciunea de boală secundară.

TABELUL 28-4

INDICAȚII APROBATE DE FDA PENTRU TESTELE BMD[a]

- Femei cu deficit de estrogen aflate la risc clinic de osteoporoză
- Anomalii vertebrale pe radiografie, sugestive pentru osteoporoză (osteopenie, fractură vertebrală)
- Tratamentul cu glucocorticoizi echivalent cu ≥ 7,5 mg de prednison sau durata terapiei > 3 luni
- Hiperparatiroidism primar
- Monitorizarea răspunsului la un medicament pentru osteoporoză aprobat de FDA
- Repetarea evaluărilor BMD la intervale mai mari de 23 de luni sau mai frecvent dacă este justificat medical

[a] Criteriu adaptat de la 1998 Bone Mass Measurement Act.
Abrevieri: BMD, densitate minerală osoasă; FDA, Food and Drug Administration din SUA.

Pierderea în înălțime > 2,5-3.8 cm (> 1-1,5 inch) este un indicator pentru radiografie sau pentru evaluarea fracturilor vertebrale cu DXA în scopul eliminării fracturilor vertebrale asimptomatice, la fel cum reprezintă motiv de investigații suplimentare și prezența cifozei sau a durerilor de spate, mai ales dacă au debutat după menopauză. În cazul pacienților cu fracturi, trebuie să ne asigurăm că acestea nu sunt cauzate de un neoplasm nedescoperit încă. De obicei avem certitudinea după o radiografie de rutină, dar, uneori, pot fi necesare CT, RMN sau scanări cu radionuclizi.

EVALUAREA DE LABORATOR DE RUTINĂ
Nu există un algoritm stabilit pentru evaluarea femeilor cu osteoporoză. O evaluare generală include hemoleucograma, calciul urinar seric și pe 24 de ore și teste de evaluare a funcțiilor renală și hepatică, toate ajutând în identificarea unei posibile cauze secundare de pierdere osoasă, în special la femeile cu fracturi sau cu scoruri Z foarte scăzute. Un nivel crescut al calciului seric orientează către hiperparatiroidism sau neoplazie, în timp ce un nivel redus al calciului seric poate fi o expresie a malnutriției sau a osteomalaciei. În prezența hipercalcemiei, un nivel seric al PTH-ului face diferența între hiperparatiroidism (PTH↑) și neoplazie (PTH↓), iar un nivel mare al PTHrP poate ajuta în documentarea prezenței hipercalcemiei umorale sau a neoplaziei (Cap. 27). Un calciu urinar scăzut (< 50 mg/24 de ore) sugerează osteomalacie, malnutriție sau malabsorbție; un calciu urinar mare (> 300 mg/24 de ore) este un indicator de hipercalciurie și trebuie investigat suplimentar. Hipercalciuria apare în trei situații: (1) o scurgere renală de calciu, care poate să apară mai ales la bărbații cu osteoporoză; (2) hipercalciurie absorbantă care poate fi idiopatică sau asociată creșterii de 1,25$(OH)_2$D în boala granulomatoasă; sau (3) neoplasme hematologice sau boli asociate cu turnover osos crescut, ca boala Paget, hiperparatiroidism și hipertiroidism.

Indivizii care au fracturi în cadrul osteoporozei sau densitate osoasă în intervalul osteoporotic ar trebui să-și măsoare nivelul de 25(OH)D seric, deoarece aportul de vitamină D necesar atingerii unui nivel țintă de > 32 ng/mL este foarte variabil. Nivelurile vitaminei D trebuie optimizate la toți indivizii tratați pentru osteoporoză. Hipertiroidia trebuie evaluată prin măsurarea hormonului stimulator tiroidian (TSH).

Când există suspiciunea clinică de sindrom Cushing, nivelurile urinare de cortizol liber sau cortizolul seric à jeun trebuie măsurate după dexametazonă peste noapte. Când există boală intestinală, malabsorbție sau malnutriție, trebuie verificate albumina serică, colesterolul și hemoleucograma. Malabsorbția asimptomatică poate fi anunțată de anemie (macrocitară – vitamina B_{12} sau deficit de folat; microcitară – deficit de fier), de colesterolul seric scăzut sau nivelurile urinare ale calciului. Dacă

aceste aspecte sau chiar şi altele sugerează malabsorbţia, trebuie făcute investigaţii suplimentare. Boala celiacă asimptomatică cu malabsorbţie selectivă pare să fie din ce în ce mai frecventă; diagnosticul se poate stabili prin testarea anticorpilor antigliadinici, antiendomisium şi transglutaminază, dar poate fi necesară şi biopsia endoscopică. Un test cu o alimentaţie fără gluten poate confirma diagnosticul. Când osteoporoza asociază simptome ca rash, alergii multiple, diaree sau înroşirea feţei, mastocitoza trebuie exclusă din ecuaţie prin măsurarea histaminei în urina pe 24 de ore sau prin triptaza serică.

Mielomul poate fi confundat cu osteoporoza generalizată, deşi se prezintă mai frecvent cu durere osoasă şi leziuni radiologice caracteristice de tip „punched-out" (perforate). Electroforeza serică şi urinară şi evaluarea pentru lanţurile uşoare în urină sunt necesare pentru excluderea acestui diagnostic. O biopsie de măduvă hematogenă poate fi necesară pentru a exclude mielomul (la pacienţii cu rezultate electroforetice echivoce) şi poate fi folosită şi pentru a exclude mastocitoza, leucemia şi alte boli infiltrative ale măduvei hematogene, precum boala Gaucher.

BIOPSIA OSOASĂ Impregnarea cu tetraciclină a scheletului permite determinarea ratei de remodelare, precum şi evaluarea altor boli de metabolism osos. Actuala folosire a testelor BMD în combinaţie cu evaluarea hormonală şi cu markerii biochimici ai remodelării osoase a înlocuit folosirea biopsiei osoase, deşi rămâne un instrument important în cercetarea clinică.

MARKERII BIOCHIMICI O serie de markeri biochimici sunt disponibili pentru furnizarea unui index al ratei generale de remodelare osoasă (**Tabel 28-5**). Markerii biochimici sunt cei legaţi de *formarea osoasă* sau de *resorbţia osoasă*. Aceste teste măsoară statutul global al remodelării osoase la un singur moment în timp. Folosirea clinică a acestor teste a fost împiedicată de variabilitatea biologică (în parte, legată de ritmul circadian), precum şi de variabilitatea analitică, deşi cea de-a doua este în perfecţionare.

Pentru majoritatea pacienţilor, markerii de remodelare nu prezic ratele de pierdere osoasă atât de bine încât această informaţie să fie folosită clinic. Cu toate acestea, markerii resorbţiei osoase pot ajuta în prezicerea riscului de fractură independent de densitatea osoasă, mai ales la indivizii persoanele vârstnice. La femeile ≥ 65 de ani, la care rezultatele densităţii osoase sunt mai bune decât pragurile obişnuite de tratament enumerate mai sus, un grad mare de resorbţie osoasă ar trebui să ducă la începerea rapidă a tratamentului. Scopul principal al markerilor biochimici este de monitorizare a răspunsului la tratament. Când se introduc agenţii terapeutici antiresorbtivi, remodelarea osoasă scade rapid, scăderea resorbţiei având loc mai repede decât scăderea formării. Inhibarea resorbţiei osoase este maximă la 3-6 luni. Astfel, măsurarea resorbţiei osoase înainte de iniţierea terapiei şi la 4-6 luni după începerea acesteia furnizează o estimare timpurie a răspunsului pacientului decât o face densitometria osoasă. Un declin al markerilor resorbtivi poate fi constatată după tratamentul cu bifosfonaţi sau cu estrogeni; acest efect este mai puţin evident după tratamentul fie cu raloxifen, fie cu calcitonină intranazală. Un răspuns al markerilor biochimici la terapie este deosebit de folositor la pacienţii asimptomatici şi poate asigura aderarea pe termen lung la tratament. Markerii turnover-ului osos sunt folositori şi în monitorizarea efectelor 1-34hPTH-ului sau ale teriparatidei, care cresc rapid formarea osoasă şi mai târziu şi resorbţia osoasă.

TABELUL 28-5

MARKERII BIOCHIMICI AI METABOLISMULUI OSOS ÎN PRACTICA CLINICĂ

Formarea de os
Fosfataza alcalină serică specifică osului
Osteocalcina serică
Propeptidul seric al procolagenului tip I
Resorbţie osoasă
N-telopeptid urinar şi seric cross-linkat
C-telopeptid urinar şi seric cross-linkat
Deoxipiridinolina liberă urinară totală

TRATAMENT Osteoporoză

MANAGEMENTUL FRACTURILOR OSTEOPOROTICE Tratamentul unui pacient cu osteoporoză implică frecvent managementul fracturilor acute, precum şi tratamentul bolii de fond. Fracturile de şold aproape întotdeauna necesită intervenţie chirurgicală, dacă se vrea ca pacientul să ajungă iar în ambulator. În funcţie de localizarea şi de severitatea fracturii, starea articulaţiei învecinate şi starea generală a pacientului, procedurile pot include reducerea deschisă şi fixarea internă cu şuruburi şi plăcuţe, hemiartroplastii şi artroplastii totale. Aceste proceduri chirurgicale sunt urmate de reabilitarea intensivă în încercarea revenirii pacienţilor la starea de dinainte de fractură. Fracturile de os lung necesită adesea fixare externă sau internă. Alte fracturi (de exemplu, de coloană, coaste sau fracturi pelvine) se îngrijesc prin tratament de susţinere, deci fără tratament ortopedic specific.

Doar aproximativ 25-30% dintre fracturile vertebrale prin compresie se prezintă cu debut brusc al unei dureri de spate. Pentru fracturile acut simptomatice este necesar tratamentul cu analgezice, printre care agenţii antiinflamatori nesteroidieni şi/sau acetaminophen, la care se poate adăuga uneori un agent narcotic (codeină sau oxicodonă). O serie de teste randomizate de mini

dimensiuni sugerează faptul că durerea ar putea fi redusă de calcitonină în cazul fracturilor vertebrale acute prin compresie. O tehnică nouă presupune injecţia percutanată de ciment artificial (polimetilmetacrilat) în corpul vertebral (vertebroplastie sau cifoplastie); aceasta scade imediat durerea la majoritatea pacienţilor. Efectele pe termen lung sunt necunoscute, iar concluziile sunt bazate pe studiile observaţionale la pacienţii cu dureri severe persistente, cauzate de fracturi vertebrale acute sau subacute. Nu există, însă, teste randomizate pe termen lung pentru vertebroplastie sau pentru cifoplastie. Perioade scurte de repaus la pat pot fi utile în managementul durerii, dar, de obicei, mobilizarea precoce este recomandată, deoarece ajută la prevenirea pierderii osoase suplimentare asociate cu imobilizarea. Uneori, folosirea unui bandaj elastic moale de fixare poate facilita mobilizarea precoce. Spasmele musculare apar adesea odată cu fracturile prin compresie şi pot fi tratate cu miorelaxante şi căldură.

Durerile severe se remit, de obicei, în 6-10 săptămâni. Durerea cronică cel mai probabil nu este de origine osoasă; în schimb, este legată de tensiunea anormală pe muşchi, ligamente şi tendoane, şi este secundară artritei faţetă-articulaţie asociate cu modificări ale formei toracelui şi/sau a abdomenului. Durerea cronică este greu de tratat eficient şi poate necesita analgezice, uneori şi analgezice narcotice. Uneori este necesar repausul intermitent într-o poziţie de supinaţie sau de semiculcat, cu scopul permiterii ţesuturilor moi, care sunt tensionate, să se relaxeze. Exerciţiile de îndreptare a spatelui (paraspinale) pot fi benefice. Tratamentele cu căldură ajută la relaxarea musculară şi la reducerea componentei musculare a disconfortului. Variatele modalităţi fizice, ca stimularea US şi transcutanată a nervului, pot fi benefice la unii pacienţi. Durerea poate apărea şi în regiunea gâtului, nu ca un rezultat al fracturilor prin compresie (care nu au loc aproape niciodată la nivelul coloanei cervicale secundar osteoporozei), ci din cauza tensiunii cronice asociate cu încercarea de ridicare a capului la o persoană cu cifoză toracică severă.

Fracturile vertebrale multiple asociază adesea simptome psihologice; acestora nu le este acordată întotdeauna suficientă importanţă. Modificările în configuraţia corpului şi durerile de spate pot duce la o pierdere importantă a încrederii în sine şi secundar la depresie. Dezechilibrul, precipitat de cifoză şi de mişcarea spre anterior a centrului de greutate a corpului, duce la teama de a nu cădea, tendinţa de a nu părăsi casa şi debutul izolării sociale. Aceste simptome pot fi alinate uneori de suportul familial şi/sau de psihoterapie. Medicamentele pot fi necesare când apar simptome de depresie.

MANAGEMENTUL BOLII DE BAZĂ

Reducerea factorilor de risc Riscul de fractură poate fi estimat cu ajotorul instrumentului de calcul FRAX disponibil online (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9) (**Fig. 28-7**). Pacienţii trebuie educaţi temeinic să reducă impactul factorilor de risc modificabili care asociază pierdere osoasă şi cădere. Medicamentele trebuie să fie verificate că asigură tot ce este necesar. Medicaţia cu glucocorticoizi, dacă este prezentă, trebuie evaluată pentru a determina că este într-adevăr indicată şi dacă este administrată în doze cât se poate de mici. Pentru pacienţii care primesc supliment de hormon tiroidian, testarea TSH-ului este necesară pentru a ne asigura că nu se folosesc doze prea mari, deoarece tireotoxicoza poate asocia pierdere mare de masă osoasă. Pacienţii fumători trebuie convinşi să renunţe la fumat. Reducerea factorilor de risc pentru cădere include şi eliminarea abuzului de alcool şi evaluarea regimului medicamentos pentru medicamentele care pot cauza hipotensiune ortostatică şi/sau sedare, aici fiind incluse hipnoticele şi anxioliticele. Dacă se instalează nicturia, frecvenţa acesteia trebuie redusă, pe cât posibil (de exemplu, prin scăderea sau modificarea utilizării de diuretice), deoarece trezitul în mijlocul nopţii este un factor de risc important pentru căderi. Pacienţiii ar trebui instruiţi despre siguranţa mediului (eliminarea cablurilor electrice expuse, a şnururilor de la perdele, covoarele alunecoase şi mesele mobile). Evitarea purtării de ciorapi lungi pe podelele de lemn, verificarea stării covoarelor (mai ales pe scări) şi asigurarea unei căi bine luminate la baie şi în afara casei reprezintă măsuri importante de prevenţie. Este recomandat tratamentul tulburărilor de vedere, mai ales când este o problemă de percepţie a profunzimii, ceea ce asociază un risc semnificativ de cădere. Pacienţii vârstnici cu handicap neurologic (de exemplu, accident vascular cerebral, boală Parkinson, boală Alzheimer) au un risc mare de cădere şi necesită supraveghere specializată şi îngrijire.

Recomandări nutriţionale

Calciul Multe date statistice indică faptul că aportul optim de calciu reduce pierderea de os şi suprimă turnover-ul osos. Aportul recomandat de Institute of Medicine este prezentat în **Tabelul 28-6**. The National Health and Nutritional Evaluation Studies (NHANES) au demonstrat faptul că aportul mediu de calciu este deosebit de dezamăgitor faţa de aceste recomandări. Sursa preferată de calciu o reprezintă produsele lactate şi alte alimente, dar mulţi pacienţi au nevoie de supliment de calciu. Sursele alimentare de calciu sunt produsele lactate (lapte, iaurt şi caşcaval) şi alimentele fortificate, ca unele cereale, brioşele, sucurile şi biscuiţii. O parte dintre aceste alimente fortificate conţin la fel de mult calciu per porţie ca laptele.

Dacă este necesar un supliment de calciu, acesta trebuie să fie în doze de ≤ 600 mg o dată, deorece fracţia de absorbţie a calciului scade la doze mai mari. Suplimentele de calciu trebuie calculate pe baza conţinutului în calciu elemental al suplimentului şi nu pe greutatea sării de calciu (**Tabel 28-7**). Suplimentele de calciu care conţin carbonat sunt cel mai bine administrate împreună cu mâncarea, deoarece necesită mediu acid pentru solubilizare. Suplimentele de citrat de calciu pot fi administrate oricând. Pentru a confirma biodisponibilitatea, suplimentele

FRAX - WHO Fracture Risk Assessment Tool - Windows Internet Explorer
http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country : US(Caucasian) Name / ID : About the risk factors

Weight Conversion:
pound: 140
convert
140 pound = 63.50 kg

Height Conversion:
inch : 66
convert
66 inch = 167.64 cm

Questionnaire:
1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: 60 Date of birth: Y: M: D:
2. Sex Male Female
3. Weight (kg) 63.5
4. Height (cm) 167.6
5. Previous fracture No Yes
6. Parent fractured hip No Yes
7. Current smoking No Yes
8. Glucocorticoids No Yes
9. Rheumatoid arthritis No Yes
10. Secondary osteoporosis No Yes
11. Alcohol 3 more units per day No Yes
12. Femoral neck BMD
T-score -2.0
Clear Calculate

BMI 22.6
The ten year probability of fracture (%)
with BMD
Major osteoporotic 13
Hip fracture 1.7

FIGURA 28-7

Instrument de calculare FRAX. Când răspunsurile la întrebările indicate sunt completate, calculatorul poate fi folosit să evalueze probabilitatea de fractură în următorii 10 ani. Calculatorul (valabil online la http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9) poate ajusta riscul în funcție de diferitele grupuri etnice.

TABELUL 28-6

APORTUL ADECVAT DE CALCIU

GRUPA DE VÂRSTĂ	APORTUL ESTIMAT ADECVAT ZILNIC DE CALCIU, mg/zi
Copii mici (1-3 ani)	500
Copii mai mari (4-8 ani)	800
Adolescenți și adulți tineri (9-18 ani)	1300
Bărbați și femei (19-50 ani)	1000
Bărbați și femei (peste 51 de ani)	1200

Notă: sarcina și alăptarea au un necesar asemănător femeilor care nu sunt gravide (de ezemplu, 1 300 mg/zi pentru adolescenți/adulții tineri și 1 000 mg/zi pentru cei ≥ 19 ani).

Sursă: adaptat după Commitee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine, Washington, DC, 1997, National Academy Press.

TABELUL 28-7

CONȚINUTUL DE CALCIU ELEMENTAL AL DIFERITELOR PREPARATE ORALE DE CALCIU

PREPARATUL DE CALCIU	CONȚINUT ÎN CALCIU ELEMENTAL
Citrat de calciu	60 mg/300 mg
Lactat de calciu	80 mg/600 mg
Gluconat de calciu	40 mg/500 mg
Carbonat de calciu	400 mg/g
Carbonat de calciu + 5 μg vitamină D_2 (OsCal 250)	250 mg/tabletă
Carbonat de calciu (Turns 500)	500 mg /tabletă

Sursă: adaptat după S. M. Krane, M. F. Holick, cap. 355, în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14[th] ed. New York, McGraw-Hill, 1998.

de calciu pot fi puse în oțetul distilat. Acestea se dizolvă în aproximativ 30 de minute.

O serie de teste controlate clinic pentru calciu plus vitamina D au confirmat reducerea numărului de fracturi clinice, printre care fracturile de șold (reducerea riscului cu aproximativ 20-30%). Toate studiile recente ale agenților farmacologici au fost dirijate în contextul înlocuirii de calciu (± vitamina D). Astfel, este o procedură standard asigurarea unui aport adecvat de calciu și de vitamină D la pacienții cu osteoporoză, indiferent dacă primesc medicamente suplimentare sau nu. O sistematică trecere în revistă confirmă un răspuns mai bun al BMD la terapia antiresorbtivă când aportul de calciu a fost adecvat.

Deși efectele secundare ale suplimentului de calciu sunt minime (eructații și constipație în cazul sărurilor de carbonat), indivizilor cu istoric de litiază renală trebuie să li se facă o determinare a calciului urinar pe 24 de ore înainte de a începe creșterea calciului, pentru a preveni hipercalciuria.

Vitamina D Vitamina D este sintetizată în piele sub acțiunea căldurii și a razelor ultraviolete (Cap. 25). Cu toate acestea, mare parte din populație nu obține suficientă vitamină D pentru a menține un nivel corespunzător [25(OH)D seric >75 μmol/L (30 ng/mL)]. Deoarece administrarea de suplimente de vitamină D la doze care să atingă aceste niveluri serice este sigură și ieftină, Institute of Medicine recomandă aportul zilnic de 200 UI la adulții < 50 de ani, 400 UI la cei de 50-70 ani și 600 UI la cei > 70 ani. Tabletele obișnuite de multivitamine conțin 400 UI, iar multe suplimente de calciu conțin și vitamină D. Unele date sugerează ca este nevoie de doze mai mari (≥1000 UI) la vârstnici și la bolnavii cronici.

Alte elemente nutritive Alte elemente ca sarea, aportul crescut de proteină animală și cofeina pot avea efecte modeste pe excreția sau absorbția calciului. Nivelul adecvat al vitaminei K este necesar pentru carboxilarea optimă a osteocalcinei. Cazurile în care nutriția sau metabolismul vitaminei K sunt defectuoase, cum ar fi terapia de lungă durată cu warfarină, asociază reducere de masă osoasă. Cercetările în ceea ce privește aportul de băuturi tip cola sunt controversate, dar sugerează o posibilă legătură cu pierderea de masă osoasă prin factori independenți de cafeină.

Magneziul este în abundență în mâncare, iar deficitul de magneziu este rar în absența unei boli cronice serioase. Suplimentul de magneziu poate fi justificat la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, boală celiacă, chimioterapie, diaree severă, malnutriție sau alcoolism. Fitoestrogenii din dietă, care derivă din produsele de soia și din legume [de exemplu, fasole Garbanzo (năut) și linte] exercită o activitate estrogenică, dar sunt insuficient de potente pentru a justifica folosirea lor în locul unui agent farmacologic în tratamentul osteoporozei.

Pacienții cu fractură de șold sunt adesea slabi și relativ subnutriți. Unele date sugerează o îmbunătățire a rezultatului la unii pacienți care primesc supliment caloric sau proteic. Aportul excesiv de proteine poate crește excreția renală de calciu, dar acest lucru poate fi corectat printr-un aport adecvat de calciu.

Activitatea fizică Mișcarea la indivizii tineri le crește șansa să atingă vârful de masă osoasă delimitată genetic. Metaanalizele studiilor efectuate pe femeile la postmenopauză indică faptul că exercițiile cu greutăți previn pierderea de masă osoasă, dar nu par să aducă un câștig substanțial de masă osoasă. Acest efect benefic scade dacă se întrerupe efortul fizic. Majoritatea studiilor sunt pe termen scurt, iar un efect mai substanțial pe masa osoasă este probabil dacă exercițiile se continuă pe o perioadă mai lungă. Efortul fizic are efecte benefice și pe funcția neuromusculară și îmbunătățește coordonarea, echilibrul și forța, reducând, astfel, riscul de cădere. Un program de plimbare este o modalitate bună de a începe. Alte activități ca dansul, sporturile cu rachetă, schi-fondul și folosirea echipamentului de sală sunt, de asemenea, recomandate în funcție de preferința pacientului și de starea sa generală. Chiar și femeile care nu pot merge beneficiază de pe urma înotului sau a exercițiilor în apă, nu atât datorită efectelor pe os, care sunt reduse, cât datorită efectelor pe mușchi. Exercițiile fizice trebuie practicate cel puțin de trei ori pe săptămână.

TERAPII FARMACOLOGICE Până de curând tratamentul estrogenic, singur sau împreună cu progesteron reprezenta terapia de elecție pentru prevenția și tratamentul osteoporozei. Cu toate acestea, au apărut multe medicamente noi și sunt așteptate să apară și mai multe în viitorul apropiat. Unele medicamente tratează specific osteoporoza (bifosfonații, calcitonina, PTH); altele, precum modulatorii răspunsului selectiv al estrogenului (SERM) au efecte mai largi. Disponibilitatea acestor medicamente permite adaptarea tratamentului la nevoile fiecărui pacient în parte.

Estrogenii O mare parte a datelor clinice indică faptul că diferitele tipuri de estrogeni (estrogeni echini conjugați, estradiol, estronă, estrogeni esterificați, etinil estradiol și mestranol) reduc turnover-ul osos, previn pierderea de os și induc creșteri minore în masa osoasă a coloanei vertebrale, a șoldului și a întregului corp. Efectele estrogenului sunt vizibile la femeile cu menopauză chirurgicală sau naturală și la cele în postmenopauza tardivă cu sau fără diagnosticul de osteoporoză stabilit. Estrogenii sunt eficace când sunt administrați oral sau transdermic. Atât pentru calea orală de administrare, cât și pentru cea transdermică, preparatele combinate estrogen/progestin sunt disponibile în multe țări, eludând problema luării a două tablete sau a folosirii progestinului sub formă orală sau de plasture. Un studiu mare, denumit PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin

Intervention Trial), a indicat faptul că progestinele C-21 singure nu cresc efectul dozelor standard de estrogen asupra masei osoase.

Dozele de estrogeni Pentru estrogenii administraţi oral dozele standard recomandate sunt de 0,3 mg/zi pentru estrogenii esterificaţi, 0,625 mg/zi pentru estrogenii echini conjugaţi şi 5 µg/zi pentru etinil estradiol. Pentru estrogenul cu administrare transdermică, doza uzuală furnizează 50 µg de estradiol pe zi, dar o doză mai mică ar putea fi potrivită pentru unele paciente. Datele răspunsului la doză pentru estrogenii echini conjugaţi indică faptul că dozele mai mici (0,3 şi 0,45 mg/zi) sunt eficiente. Dozele chiar şi mai mici au fost asociate cu protecţie a masei osoase.

Date despre fracturi Datele epidemiologice indică faptul că femeile care primesc substituţie estrogenică au o reducere medie cu 50% a fracturilor osteoporotice, printre care şi fractura de şold. Efectul benefic al estrogenului este cel mai mare în rândul celor care încep substituţia precoce şi continuă tratamentul; beneficiul începe să scadă după întrerupere, până în punctul în care nu există niciun efect protector rezidual împotriva fracturilor la 10 ani după întrerupere. Primul test care evaluează fracturile ca fiind rezultate secundare, Heart and Estrogen-Progestin Study (HERS), nu a demonstrat niciun efect al terapiei hormonale asupra fracturilor de şold sau asupra altor fracturi clinice la femeile cu diagnostic de boală coronariană. Aceste date au făcut ca rezultatele Women's Health Initiative (WHI) să fie deosebit de importante (Cap. 12). Braţul estrogen-progestin al WHI la > 16 000 de femei sănătoase la postmenopauză a indicat faptul că terapia hormonală scade riscul de fractură de şold şi de coloană cu 34% şi riscul tuturor fracturilor clinice cu 24%.

O serie de teste clinice mai mici au evaluat apariţia fracturilor de coloană ca fiind rezultatul terapiei cu estrogen. Acestea au demonstrat în mod consecvent faptul că tratamentul estrogenic reduce incidenţa fracturii prin compresie vertebrală.

WHI a furnizat o cantitate mare de date despre efectele multisistemice ale terapiei hormonale. Deşi studiile observaţionale anterioare au sugerat faptul că substituirea estrogenului poate reduce numărul bolilor cardiace, WHI a arătat că tratamentul combinat estrogen-progestin a crescut riscul de infarct miocardic fatal sau nonfatal cu până la 29%, confirmând datele din studiul HERS. Alte riscuri relative importante sunt: accident vascular cerebral – 40%, boală venoasă tromboembolică – 100% şi cancer de sân – 26%. Analizele ulterioare au confirmat riscul crescut de acccident vascular şi au arătat o creştere dublă a incidenţei demenţei. Alte beneficii faţă de reducerea fracturilor descrise mai sus includ şi o reducere cu 37% a riscului de cancer de colon. Aceste riscuri relative trebuie să fie interpretate în perspectiva riscului absolut (**Fig. 28-8**). De exemplu, din 10 000 de femei tratate cu

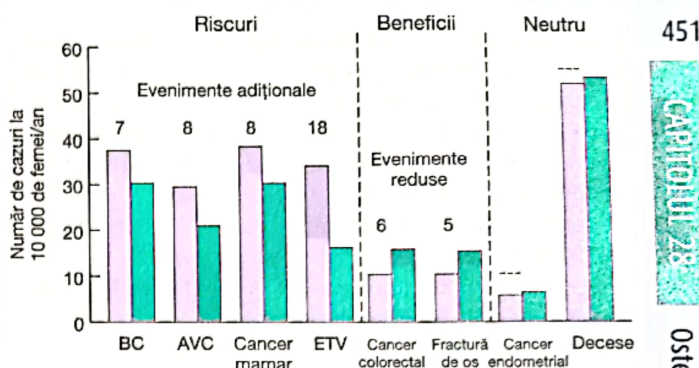


FIGURA 28-8
Efectele terapiei hormonale pe ratele evenimentelor: verde, placebo; mov, estrogen şi progestin. AVC, accident vascular cerebral; BC, boală coronariană; ETV, evenimente tromboembolice venoase. (Adaptat după Women's Healh Initiative. WHI HRT Update. Disponibil la http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.ht.)

estrogen-progestin timp de un an, suplimentar vor fi 8 cazuri de infarct, 8 de cancer de sân, 18 evenimente venoase tromboembolice, dar, în schimb, vor fi mai puţine fracturi de şold (cu 5 mai puţine), fracturi clinice (cu 44 mai puţine) şi cancere colorectale (cu 6 mai puţine). Aceste cifte trebuie multiplicate cu numărul de ani de tratament hormonal. Nu a existat un efect al tratamentului hormonal asupra riscului de cancer uterin sau asupra mortalităţii totale.

Este important de notat faptul că aceste descoperiri ale WHI se aplică specific tratamentului hormonal cu estrogeni echini conjugaţi plus medroxiprogesteron acetat. Beneficiile relative şi riscurile fără opoziţie ale estrogenului la femeile cu histerectomie pot să varieze. Ele încă mai au protecţie împotriva riscului de fractură, dar au un risc crescut de tromboză venoasă şi de accident vascular cerebral asemănător ca amploare riscului de terapie hormonală combinată. În contrast, braţul doar al estrogenului din WHI nu a indicat niciun risc crescut de infarct miocardic sau de cancer mamar. Datele sugerează faptul că cel puţin o parte dintre efectele dăunătoare ale terapiei combinate sunt legate de componenta progestin.

Modul de acţiune Au fost identificate la nivel osos şi în alte ţesuturi două subtipuri de ER, α şi β. Celulele liniei monocitare exprimă atât ERα, cât şi ERβ, la fel ca şi osteoblastele. Efectele mediate de estrogeni pot varia în funcţie de tipul de receptor. Folosirea modelelor de ER la şoarecii knockout a demonstrat faptul că eliminarea ERα duce la o reducere mică a masei osoase, în timp ce mutaţia ERβ are un efect mai mic pe os. Un pacient bărbat cu mutaţie homozigotă a ERα a avut o scădere semnificativă a densităţii osoase, precum şi anomalii ale închiderii cartilajului de creştere, confirmând rolul

important al ERα în biologia osoasă. Mecanismul acțiunii estrogenului la nivel osos este un subiect care încă este cercetat (Fig. 28-5). Deși datele sunt contradictorii, estrogenii pot inhiba direct osteoclaștii. Cu toate acestea, majoritatea efectelor estrogenilor (și a androgenilor) pe resorbția osoasă sunt mediate indirect prin factori paracrini produși de osteoblaste. Aceste acțiuni includ: (1) creșterea IGF-1 și a TGF-β și (2) suprimarea IL-1 (α și β), IL-6, TNF-α și sinteza osteocalcinei. Acțiunile indirecte ale estrogenului scad resorbția osoasă.

Progestinele La femeile care au uter, dozele zilnice de progestin sau progestinele ciclice se prescriu cel puțin 12 zile pe lună în combinație cu estrogeni, pentru a reduce riscul de cancer uterin. Medroxiprogesteron acetatul și noretindron acetatul reduc răspunsul lipoproteinelor cu densitate înaltă la estrogen, dar progesteronul micronizat nu o face. Nici medroxiprogesteron acetatul, nici progesteronul micronizat nu par să aibă un efect independent pe os; la doze mai mici de estrogen, noretindron acetatul poate avea un efect benefic adițional. La nivel de țesut mamar progestinele pot crește riscul cancerului de sân.

SERM La femeile în postmenopauză sunt folosite în mod curent două tipuri de SERM: raloxifenul, care este aprobat pentru prevenția și tratamentul osteoporozei, și tamoxifenul, aprobat pentru prevenția și tratamentul cancerului mamar.

Tamoxifenul reduce turnover-ul osos și pierderea de os la femeile în postmenopauză, comparativ cu grupurile placebo. Aceste descoperiri susțin conceptul potrivit căruia tamoxifenul acționează ca un agent estrogenic la nivel osos. Există informații limitate despre efectul tamoxifenului asupra riscului de fractură, dar studiul Breast Cancer Prevention a indicat o posibilă reducere a fracturilor la nivelul coloanei, al șoldului sau al fracturii Colles. Beneficiul major al tamoxifenului este asupra apariției cancerului mamar. Studiile despre prevenția cancerului mamar indică faptul că administrarea tamoxifenului pe o perioadă de 4-5 ani reduce incidența unui cancer mamar invaziv sau noninvaziv cu până la circa 45% la femeile cu risc crescut de cancer mamar. Incidența cancerelor mamare ER-pozitive s-a redus cu 65%. Tamoxifenul crește riscul de cancer uterin la femeile în postmenopauză, limitând folosirea sa pentru prevenția cancerului de sân la femeile cu risc scăzut sau moderat.

Raloxifenul (60 mg/zi) are efecte asupra turnover-ului osos și asupra masei osoase care sunt foarte asemănătoare cu cele ale tamoxifenului, ceea ce indică faptul că acest agent este și estrogenic pe schelet. Efectul raloxifenului pe densitatea osoasă (+1,4-2,8% comparativ cu placebo la nivelul coloanei, al șoldului și al întregului corp) este ceva mai scăzut decât cel din dozele standard de estrogeni. Raloxifenul scade riscul de apariție a fracturii vertebrale cu 30-50%, în funcție de populație; cu toate acestea, nu există date care să confirme că raloxifenul poate reduce riscul de fracturi nonvertebrale peste 8 ani de observație.

Raloxifenul, la fel ca tamoxifenul și estrogenul, are efecte pe alte sisteme și organe. Cel mai bun efect pare să fie reducerea riscului de cancer de sân invaziv (scăzând mai ales pe cele ER-pozitive) la aproximativ 65% dintre femeile care iau raloxifen, comparativ cu lotul placebo. Într-un studiu care reunește informațiile, raloxifenul a fost la fel de eficient ca tamoxifenul în prevenirea cancerului de sân la femeile cu risc crescut, dar un studiu separat a demonstrat că nu are niciun efect asupra bolilor cardiace la femeile cu risc crescut pentru acest tip de boli. Spre deosebire de tamoxifen, raloxifenul nu se asociază cu o creștere a riscului de cancer uterin sau de boală uterină benignă. Raloxifenul crește riscul de apariție a bufeurilor, dar reduce nivelul seric total al LDL-colesterolului, al lipoproteinelor și al fibrinogenului.

Modul de acțiune al SERM Toate SERM se leagă de ER, dar fiecare agent în parte produce o conformație diferită receptor-medicament. Drept rezultat, proteinele specifice coactivatoare sau corepresoare sunt legate de receptor (Cap. 1), ceea ce determină diferite efecte asupra transcripției genice care variază în funcție de alți factori de transcriere prezenți în celulă. Alt aspect de selectivitate este afinitatea fiecărui SERM la diferitele subtipuri ERα și ERβ care sunt exprimate diferit în diverse țesuturi. Aceste efecte selective tisulare ale SERM oferă posibilitatea adaptării terapiei estrogenice la necesități și la profilul factorilor de risc al fiecărui pacient în parte.

Bifosfonații Alendronatul, risedronatul și ibandronatul au fost aprobați pentru prevenție și tratament în osteoporoza de postmenopauză. Risedronatul și alendronatul sunt aprobați pentru tratamentul osteoporozei induse steroidian. Atât alendronatul, cât și risedronatul sunt aprobați pentru tratamentul osteoporozei la bărbat.

S-a demonstrat că *alendronatul* reduce turnover-ul osos și crește masa osoasă a coloanei cu până la 8% comparativ cu placebo și cu până la 6% față de placebo în cazul șoldului. Numereoase studii au evaluat efectele lui asupra apariției fracturilor. The Fracture Intervention Trial a demonstrat că > 2 000 de femei cu fracturi vertebrale care iau tratament zilnic cu alendronat (5 mg/zi pentru 2 ani și 10 mg/zi pentru 9 luni post-fractură) au un risc mai mic de fractură vertebrală cu până la 50%, un risc mai mic de fractură vertebrală multiplă cu până la 90% și de fractură de șold cu până la 50%. O serie de teste ulterioare au confirmate aceste descoperiri (Fig. 28-9 și 28-10). De exemplu, într-un studiu la care au participat > 1 900 de femei cu masă osoasă scăzută, tratate cu alendronat (10 mg/zi), comparativ cu placebo, au avut o incidență a tuturor fracturilor nonvertebrale mai redusă cu până la aproximativ 47% după numai un an.

Studiile care compară administrarea de 70 mg de alendronat o dată pe săptămână cu dozele administrate zilnic, de 10 mg, au arătat o echivalență în ceea ce privește masa osoasă și răspunsul turnover-ului osos. Consecutiv, terapia administrată o dată pe săptămână

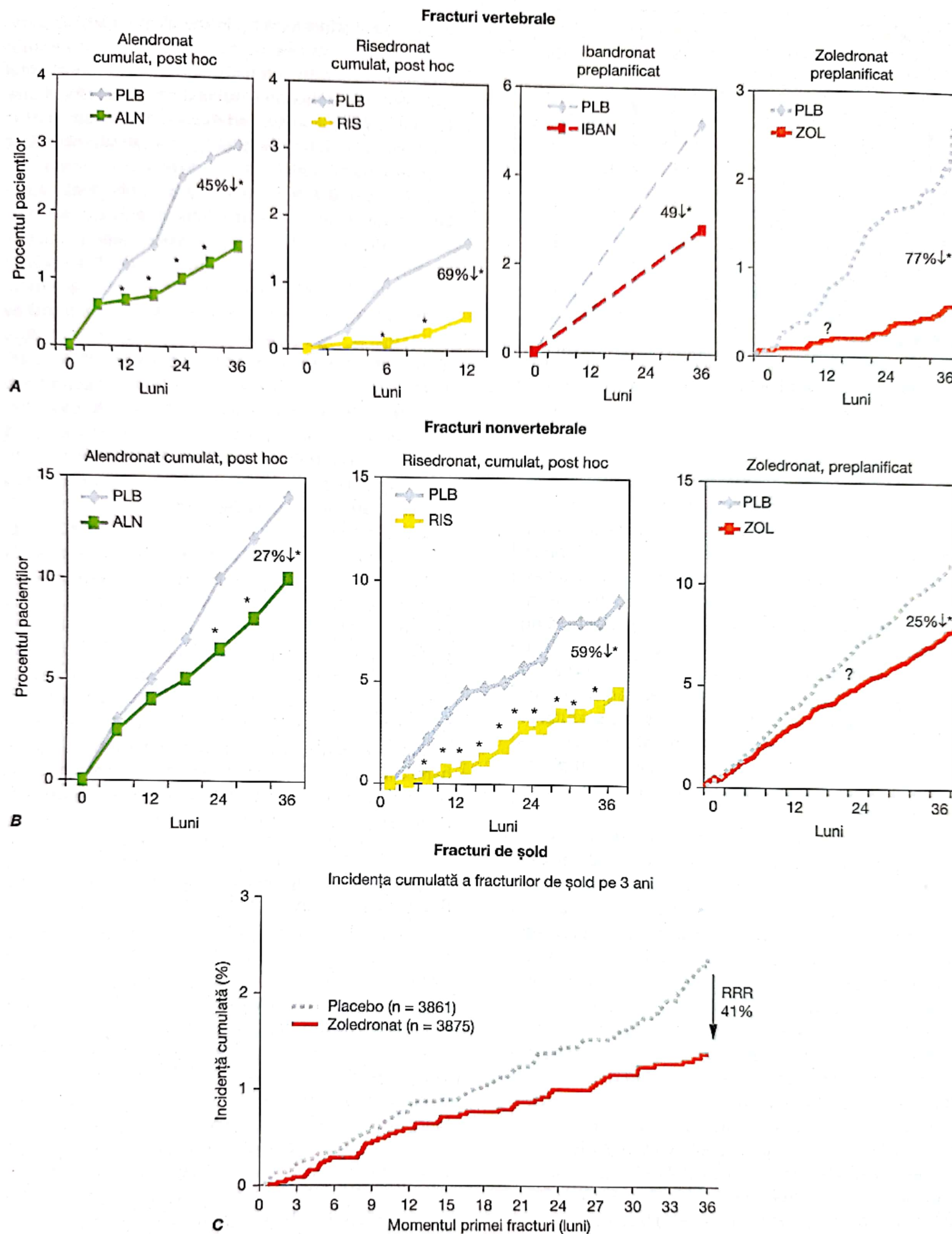


FIGURA 28-9

Efectele diverşilor bifosfonaţi pe fracturile vertebrale clinice ***(A)***, fracturi nonvertebrale ***(B)*** şi fracturi de şold ***(C)***. Plb, placebo; RRR, reducerea riscului relativ. *(După D. M. Black şi colab.: J Clin Endocrinol Metab 85:4118, 2000; C. Roux şi colab.: Curr Med Res Opin 4:433, 2004; C. H. Chesnut şi colab.: J Bone Miner Res 19:1241, 2004; D. M. Black şi colab.: N Engl J Med 356:1809, 2007; J. T. Harrington şi colab.: Calcif Tissue Int 74:129, 2003.)*

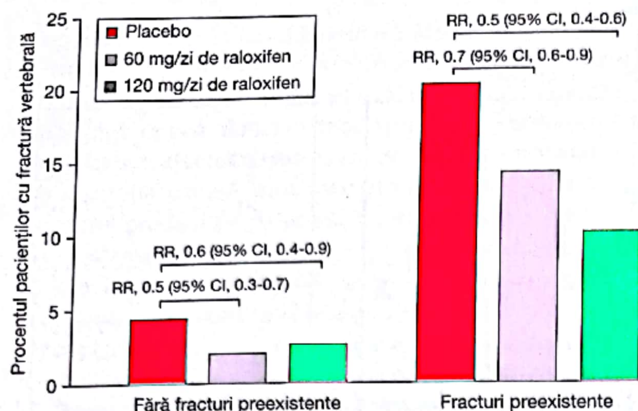


FIGURA 28-10
Efectele a două doze de raloxifen asupra incidenței fracturilor vertebrale în studiul MORE. (*După B. Ettinger și colab.: JAMA 282:637, 1999.*)

este preferată, de obicei, datorită riscului mai mic de efecte secundare gastrointestinale și a ușurinței de administrare. Alendronatul se ia cu un pahar plin de apă înainte de micul dejun, deoarece bifosfonații se absorb prost. Din cauza riscului de iritație esofagiană, alendronatul este contraindicat la pacienții care au strictură sau golire inadecvată esofagiană. Este recomandat ca pacienții să nu stea în clinostatism cel puțin 30 de minute după ce au luat medicamentul, pentru a evita iritația esofagiană. Au fost descrise cazuri de esofagită, ulcer esofagian și strictură esofagiană, dar incidența lor pare să fie scăzută. În studiile clinice, simptomatologia gastrointestinală globală nu a fost diferită cu alendronat comparativ cu placebo. Alendronatul este disponibil și într-un preparat care conține vitamină D.

Risedronatul reduce, de asemenea, turnover-ul osos și crește masa osoasă. Testele clinice controlate au demonstrat o reducere cu 40-50% a riscului de fractură vertebrală peste 3 ani, însoțit de o reducere cu până la 40% a fracturilor clinice diferite de cele ale coloanei. Singurul test clinic în mod specific destinat să evalueze rezultatul fracturii de șold (HIP) a indicat faptul că risedronatul scade riscul de fractură de șold cu până la 80% la femeile în decada a opta de viață care au diagnostic cert de osteoporoză. În schimb, risedronatul nu a fost eficient asupra reducerii incidenței fracturii de șold la femeile mai în vârstă (peste 80 de ani) fără osteoporoză diagnosticată. Studiile au demonstrat că 35 mg de risedronat administrat o dată pe săptămână este echivalent terapeutic cu 5 mg/zi. Pacienții trebuie să ia risedronat cu un pahar plin cu apă, pentru a facilita ajungerea acestuia în stomac, și trebuie să nu stea în clinostatism 30 de minute după ce au luat medicamentul. Incidența efectelor secundare gastrointestinale în testele cu risedronat este asemănătoare celor cu placebo.

Etidronatul a fost primul bifosfonat aprobat, fiind folosit inițial în boala Paget și în hipercalcemie. Acest medicament a fost folosit și în studiile pentru osteoporoză mai mici decât cele pentru alendronat și pentru risedronat, dar nu este aprobat de FDA pentru tratamentul osteoporozei. Etidronatul probabil are o oarecare eficacitate împotriva fracturilor vertebrale când este administrat intermitent (2 săptămâni, apoi 2,5 luni pauză). Eficiența sa împotriva fracturilor nonvertebrale nu a fost studiată.

Ibandronatul este al treilea amino-bifosfonat aprobat în Statele Unite. A fost demonstrat în studiile clinice că ibandronatul (2,5 mg/zi) a redus riscul de fractură vertebrală cu până la aproximativ 40%, dar fără un efect general pe fracturile nonvertebrale. În cadrul analizelor ad-hoc ale subiecților cu un scor T al colului femural de -3 sau mai puțin, s-a demonstrat că ibandronatul reduce riscul de fracturi nonvertebrale cu până la 60%. În studiile clinice, dozele de ibandronat de 150 mg/lună p.o. sau 3 mg la fiecare 3 luni i.v. au avut efecte mai bune asupra turnover-ului și masei osoase decât a avut doza de 2,5 mg/zi. Pacienții trebuie să ia ibandronat oral în același fel ca toți ceilalți bifosfonați, dar cu o oră înainte de orice mâncare sau băutură (alta decât apa).

Acidul zoledronic este un bifosfonat potent, cu un regim unic de administrare (o dată pe an i.v.). Deși nu a fost aprobat pentru tratamentul osteoporozei, datele sugerează că este deosebit de eficient în scăderea riscului de fractură. Un studiu la care au participat peste 7 000 de femei urmărite timp de 3 ani a demonstrat că acidul zoledronic (5 mg i.v. în perfuzie unică anual) a redus riscul de fracturi vertebrale cu până la 70%, cu 25% a celor nonvertebrale și cu 40% a celor de șold. Aceste rezultate au fost asociate cu o pierdere mai mică de înălțime și handicap. În populația tratată a fost un risc mai mare de fibrilație atrială (2%) și de artralgie și cu 15% mai mare de febră comparativ cu lotul placebo.

Mod de acțiune Bifosfonații sunt structural legați de pirofosfați, compuși încorporați în matricea osoasă. Bifosfonații scad în mod specific funcția osteoclastelor și reduc numărul acestora parțial prin inducerea apoptozei. Ultimele cercetări sugerează că bifosfonații cu conținut de azot inhibă și prenilarea proteinelor, unul dintre produșii finali pe calea acidului mevalonic, prin inhibarea enzimei farnesil pirofosfat sintetaza. Acest efect întrerupe transportul proteic intracelular și poate duce în final la apoptoză. Unii bifosfonați sunt reținuți mult timp în schelet și pot exercita efecte pe termen lung. Consecințele, dacă există, sunt necunoscute. Un fenomen numit osteonecroza mandibulei (ONJ) a fost descris în special la pacienții cu cancer care primesc doze mari de acid zoledronic sau de pamidronat. Câteva cazuri au fost descrise la pacienții cu osteoporoză tratați cu bifosfonați orali. Incidența de fond a ONJ la această populație este necunoscută și, astfel, riscul care poate fi atribuit bifosfonaților nu este clar, deși pare a fi relativ scăzut.

Calcitonina Calcitonina este un hormon polipeptidic produs de glanda tiroidă (Cap. 27). Rolul său fiziologic este neclar, deoarece nicio boală de schelet nu a fost descrisă în asociere cu deficit sau cu exces de calcitonină. Preparatele cu calcitonină sunt aprobate de FDA pentru boala Paget, hipercalcemie şi osteoporoză la femeile la care menopauza s-a instalat de cel puţin 5 ani.

Calcitonina injectabilă determină creşteri mici ale masei osoase a coloanei lombare. Cu toate acestea, dificultatea administrării şi reacţiile frecvente, printre care greaţă şi flush facial, fac ca medicamentul să fie mai puţin utilizat. Un spray nazal care conţine calcitonină (200 UI/zi) este disponibil pentru tratamentul osteoporozei la femeile la postmenopauză. Un studiu sugerează faptul că acest preparat produce creşteri mici ale masei osoase şi o reducere mică în riscul de fracturi vertebrale noi la pacienţii trataţi cu calcitonină comparativ cu cei trataţi doar cu calciu. Nu există o eficienţă dovedită împotriva fracturilor nonvertebrale. Un preparat oral de calcitonină a fost aprobat recent pentru tratamentul osteoporozei.

Calcitonina nu este indicată în prevenţia osteoporozei şi nu este suficient de potentă pentru a preveni pierderea de os la femeile în postmenopauză precoce. Calcitonina poate avea un efect analgezic pentru durerea osoasă, atât în forma subcutanată, cât şi, posibil, în cea nazală.

Mod de acţiune Calcitonina suprimă activitatea osteoclastului prin acţiune directă asupra receptorului de calcitonină a osteoclastului. Osteoclastul expus acţiunii calcitoninei nu-şi poate păstra marginea încreţită care menţine, în mod normal, contactul apropiat cu osul subiacent.

Denosumab Într-un studiu randomizat controlat la femeile cu osteoporoză în postmenopauză s-a administrat s.c. de două ori pe an un agent nou, care a crescut BMD în coloană, şold şi antebraţ, şi a redus riscul de fracturi pe o perioadă de 3 ani la nivelul vertebral (cu 70%), al şoldului (cu 40%) şi nonvertebral (cu 20%) (**Fig. 28-11**). Alte studii clinice au indicat proprietatea acestuia de a creşte masa osoasă la femeile la postmenopauză cu masă osoasă scăzută (peste intervalul osteoporotic) şi la femeile la postmenopauză cu cancer mamar tratat cu agenţi hormonali. În plus, un studiu la care au participat bărbaţi cu cancer de prostată trataţi cu agonist de hormon eliberator al gonadotropinelor (GnRH) indică proprietatea denosumabului de a creşte masa osoasă şi de a reduce incidenţa fracturii vertebrale. Denosumabul a fost aprobat de FDA în anul 2010, pentru tratamentul femeilor la postmenopauză care au risc de fracturi osteoporotice, inclusiv cele cu istoric de fractură sau factori de risc multipli pentru fractură şi cele care nu au reacţionat bine sau sunt intolerante la alte terapii pentru osteoporoză.

Mod de acţiune Denosumabul este un anticorp monoclonal uman pentru RANKL, efectorul comun final al formării, al activităţii şi al supravieţuirii osteoclastului. Denosumab se leagă de RANKL inhibându-i proprietatea de a iniţia formarea de osteoclaste mature din precursori de osteoclaşti, de a aduce osteoclaste mature la suprafaţa osului şi de iniţiere a resorbţiei osoase. Denosumabul mai joacă un rol şi în scăderea supravieţuirii osteoclastului. Deşi are aceste acţiuni asupra osteoclastelor,

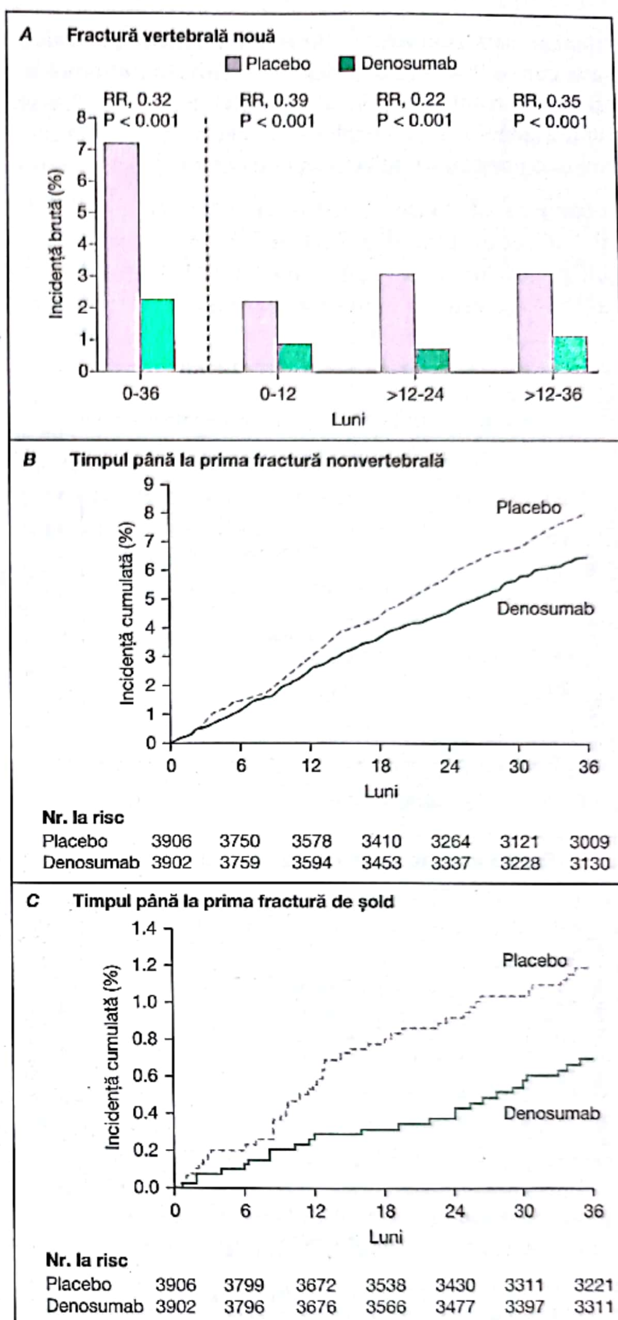


FIGURA 28-11
Efectele denosumabului asupra fracturilor vertebrale noi ***(A)*** şi adesea aupra fracturilor nonvertebrale ***(B)*** şi de şold **(C)**. (*După S. R. Cummings şi colab.: N Engl J Med: 361:756, 2009.*)

denosumabul induce o acțiune antiresorbtivă puternică, așa cum a fost evaluat biochimic și histomorfometric, și poate contribui la incidența ONJ. Reacțiile adverse importante includ hipocalcemia, infecțiile și reacțiile dermatologice ca dermatita, rash-ul și eczema.

Hormonul paratiroidian PTH endogen este un peptid format din 84 de aminoacizi, responsabil pentru mare parte a homeostaziei calciului (Cap. 27). Deși creșterea cronică a PTH-ului, așa cum apare în hiperparatiroidism, asociază pierdere osoasă (mai ales de os cortical), PTH-ul poate exercita și efecte anabolice pe os. Compatibil cu acest lucru, unele studii observaționale au indicat faptul că o creștere ușoară a PTH-ului se asociază cu păstrare de masă de os trabecular. Bazat pe aceste descoperiri, o serie de teste clinice au fost efectuate cu un analog exogen de PTH (1-34 hPTH; teriparatid) care a fost aprobat pentru tratamentul osteoporozei diagnosticate atât la femei, cât și la bărbați. Primul studiu randomizat controlat la femeile la postmenopauză a arătat că PTH-ul, când se suprapune terapiei în curs de desfășurare cu estrogen, a produs creșteri substanțiale în masa osoasă (13% pe o perioadă de 3 ani comparativ cu estrogenul administrat singur) și a redus riscul de deformare prin compresie vertebrală. În studiul central (median, pe o durată de 19 luni) administrarea zilnică de 20 µg de PTH(1-34) prin injecție s.c. a redus riscul de fracturi vertebrale cu până la 65% și a fracturilor nonvertebrale cu 45% (Fig. 28-12). Se administrează o singură injecție zilnic, maxim 2 ani. Teriparatidul produce creșteri ale masei osoase și mediază îmbunătățirile arhitecturale în structura scheletică. Aceste efecte sunt mai mici când pacienții au mai primit în trecut bifosfonați, posibil proporțional cu potența efectului antiresorbtiv. Când se ia în considerare tratamentul cu PTH 1-34 la pacienții fără tratament anterior, este cel mai bine să se administreze ca monoterapie urmată apoi de un agent antiresorbtiv ca bifosfonații.

Efectele secundare ale teriparatidului sunt în general ușoare și pot include durere musculară, slăbiciune, amețeală, dureri de cap și greață. Șoarecii care au primit tratament prelungit cu PTH în doze relativ mari au dezvoltat sarcoame osoase. Un caz de osteosarcom a fost descris la un pacient tratat cu teriparatid. Acum pare să

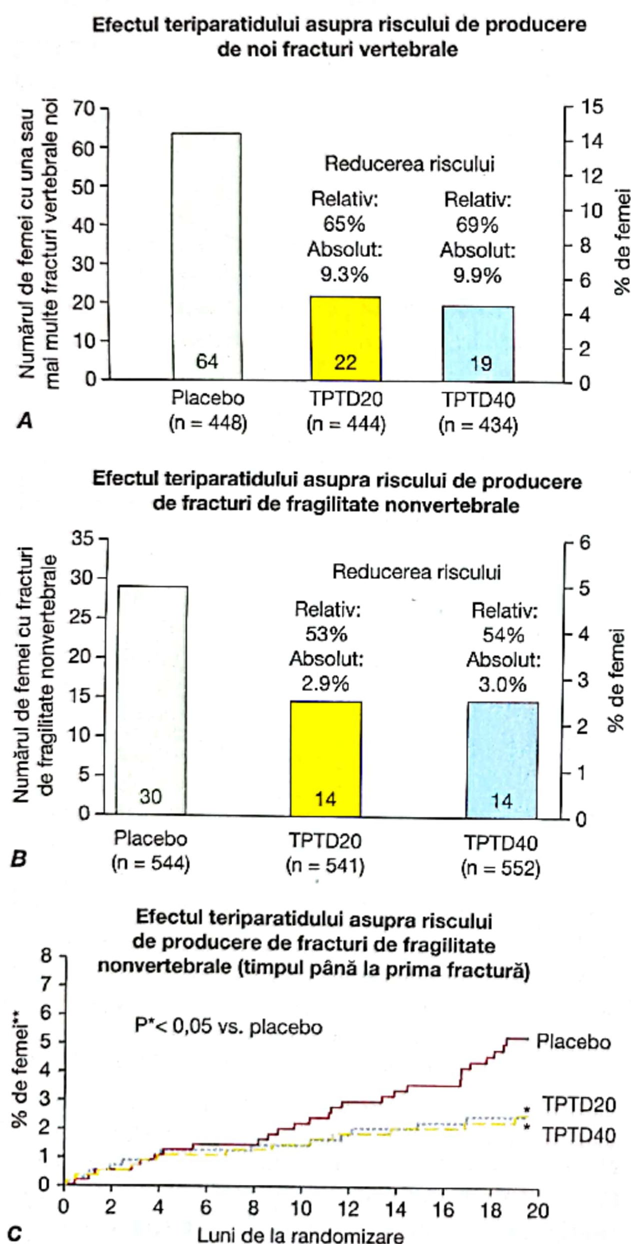


FIGURA 28-12
Efectele teriparatidului pe fracturile vertebrale noi (A) și pe fracturile de fragilitate nonvertebrale (B) și (C). (*După R. M. Neer și colab.: N Engl J Med 344:1434,2001.)*

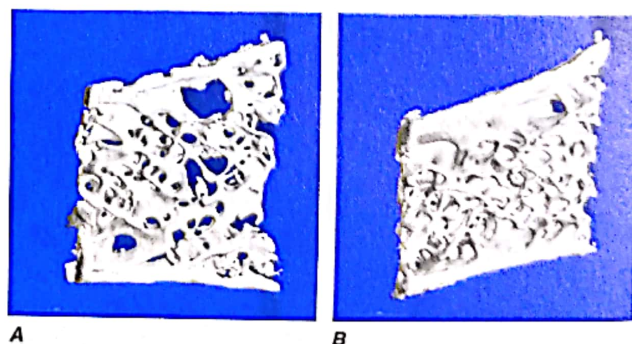


FIGURA 28-13
Efectele tratamentului cu hormon paratiroidian (PTH) asupra microarhitecturii osoase. Pereche de specimene de biopsie de la o femeie de 64 de ani înainte (A) și după (B) tratament cu PTH. (*Din D. W. Dempster și colab.: J Bone Miner Res 16:1846, 2001.*)

echivaleze cu incidența de fond a osteosarcoamelor în această populație.

Utilizarea PTH-ului poate fi limitată de modul său de administrare; metodele alternative de administrare sunt în curs de dezvoltare. Frecvența optimă a administrării rămâne de stabilit și este posibil ca PTH-ul să fie eficient când este folosit intermitent. Costul poate reprezenta, de asemenea, un factor limitator.

Mod de acțiune PTH-ul administrat exogen pare să aibă acțiuni directe asupra activității osteoblastului, având dovezi biochimice și histomorfometrice care să susțină formarea *de novo* a osului ca răspuns la PTH înainte de activarea resorbției osoase. Ulterior, PTH-ul activează remodelarea osoasă, dar încă pare să favorizeze formarea de os asupra resorbției osoase. PTH-ul stimulează IFG-I și producția de colagen și pare să mărească numărul de osteoblaste prin stimularea replicării, creșterea recrutării de osteoblaste și prin inhibarea apoptozei. Spre deosebire de alte tratamente, PTH-ul duce la o creștere adevărată a țesutului osos și la o restaurare evidentă a microarhitecturii osoase (**Fig. 28-13**).

Fluoruri Fluorurile au fost disponibile mult timp și sunt un stimulator puternic al celulelor osteoprogenitoare când sunt studiate *in vitro*. A fost folosit în multe studii osteoporotice cu rezultate contradictorii, parțial din cauza folosirii de doze variate și a pregătirilor. Deși pot apărea creșteri de masă osoasă cu până la 10%, nu există efecte reproductibile ale fluorurilor asupra fracturilor vertebrale sau nonvertebrale; ultimele pot chiar să crească la doze mari de fluoruri. Fluorurile rămân niște agenți experimentali în ciuda istoricului lung și a multiplelor studii.

Ranelatul de stronțiu Ranelatul de stronțiu a fost aprobat în câteva țări europene pentru tratamentul osteoporozei. Crește masa osoasă generală a scheletului; în studiile clinice medicamentul reduce riscul de fracturi vertebrale cu până la 37% și de fracturi nonvertebrale cu 14%. Pare să fie puțin antiresorbtiv, în același timp fără să scadă prea mult formarea de os (măsurată biochimic). Stronțiul este încorporat în hidroxiapatită, înlocuind calciul, o trăsătură care poate explica unele dintre beneficiile pe care le are asupra fracturilor. Riscul puțin crescut de tromboză venoasă, convulsiile și cogniția anormală au fost întâlnite și necesită investigații suplimentare.

Alți agenți potențial anabolici O serie de studii de mici dimensiuni ale hormonului de creștere (GH) singur sau în combinație cu alți agenți nu au arătat efecte pozitive substanțial sau consecvente asupra masei scheletice. Multe dintre aceste studii au fost făcute pe termen scurt, iar efectele GH, ale hormonului eliberator al hormonului de creștere și ale IGF sunt încă în curs de cercetare. Steroizii anabolici, majoritatea derivați de testosteron, au rol de agenți antiresorbtivi de reducere a turnover-ului osos, dar pot să stimuleze și activitatea osteoblastului. Efectele asupra masei osoase rămân neclare, dar par reduse în general, iar folosirea lor este limitată de efectele secundare masculinizante. O serie de studii observaționale recente au sugerat faptul că statinele, care acum se folosesc în tratamentul hipercolesterolemiei, pot asocia creșterea masei osoase și scăderea numărului de fracturi, dar concluziile din studiile clinice sunt combinate.

ABORDĂRI NEFARMACOLOGICE Tampoanele protectoare purtate în jurul coapsei externe, care acoperă zona trohanterică a șoldului, pot preveni fracturile de șold la pacienții vârstnici din azile. Folosirea protectoarelor de șold este limitată de problemele de complianță și de confort, dar noi procedee sunt în curs de dezvoltare pentru a împiedica aceste probleme și a furniza tratamente adjuvante.

Cifoplastia și *vertebroplastia* sunt, de asemenea, abordări nefarmacologice folositoare pentru tratamentul fracturilor vertebrale dureroase. Cu toate acestea, nu există statistici pe termen lung.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI Nu există în acest moment ghiduri acceptate pe scară largă pentru monitorizarea tratamentului osteoporozei. Deoarece majoritatea tratamentelor pentru osteoporoză duc la creșteri ușoare sau moderate de masă osoasă pentru cei mai mulți pacienți, este rațional să considerăm BMD un instrument de monitorizare. Modificările trebuie să depășească aproximativ 4% la nivelul coloanei vertebrale și 6% la nivelul șoldului pentru a fi considerate semnificative la un individ. Șoldul este locul de elecție din cauza suprafeței și a reproductibilității mai mari. Creșterile induse medicamentos pot necesita câțiva ani pentru a produce modificări de această amploare (dacă determină vreun fel de modificare). Consecutiv poate fi cercetat dacă BMD trebuie repetat la intervale mai mari de 2 ani. Doar reducerile semnificative ale BMD ar trebui să ducă la o modificare a tratamentului medicamentos, deoarece se presupune că mulți indivizi nu vor răspunde mai mult decât limitele de detectare ale tehnicilor de măsurare actuale.

Markerii biochimici ai turnover-ului osos pot fi utili pentru monitorizarea tratamentului, dar sunt puține dovezi puternice care să susțină acest concept; rămâne neclar care punct final este cel mai util. Dacă se folosesc markerii de turnover osos, trebuie făcută o determinare înainte să se înceapă terapia și să se repete la ≥ 4 luni după începerea terapiei. În general, o modificare a markerilor turnover-ului osos trebuie să fie cu 30-40% mai joasă, pentru ca linia de referință să fie semnificativă din cauza variațiilor biologice și tehnice ale acestor teste. O modificare pozitivă a markerilor biochimici și/sau a densității osoase poate fi utilă ca să ajute pacienții să adere la regimurile de tratament.

OSTEOPOROZA INDUSĂ DE GLUCOCORTICOIZI

Fracturile osteoporotice reprezintă o consecință bine cunoscută a hipercortizolismului asociat sindromului Cushing. Cu toate acestea, folosirea terapeutică a glucocorticoizilor este de departe cea mai comună formă de osteoporoză indusă de glucocorticoizi. Glucocorticoizii sunt larg folosiți în tratamentul unei palete largi de afecțiuni, printre care bolile cronice de plămân, artrita reumatoidă și alte boli de țesut conjunctiv, boli inflamatorii intestinale și după transplant. Osteoporoza și fracturile legate de ea reprezintă efecte secundare importante ale terapiei cronice cu glucocorticoizi. Deoarece efectele glucocorticoizilor asupra scheletului sunt adesea suprapuse consecințelor îmbătrânirii și ale menopauzei, nu este surprinzător faptul că femeile și vârstnicii sunt cel mai frecvent afectați. Răspunsul scheletului la steroizi este remarcabil de eterogen; totuși, chiar și indivizii tineri, în creștere, tratați cu glucocorticoizi pot face fracturi.

Riscul de fractură depinde de doza și de durata terapiei cu glucocorticoizi, deși datele recente sugerează că nu există o doză complet sigură. Pierderea de os este mai rapidă în decursul primelor luni de tratament, iar osul trabecular este afectat mai sever decât osul cortical. Drept rezultat, fracturile sa arătat că fracturile au crescut în limita a 3 luni de tratament steroidian. Există o creștere a riscului de fractură atât în scheletul axial, cât și în cel apendicular, printre care și risc de fractură de șold. Pierderea de os poate să apară prin orice metodă de administrare a tratamentului cu steroizi, inclusiv pe cale inhalatorie și intraarticulară. Administrarea la două zile nu pare să amelioreze efectele scheletice ale glucocorticoizilor.

FIZIOPATOLOGIE

Glucocorticoizii cresc pierderea de os prin mecanisme multiple printre care: (1) inhibarea funcției osteoblastului și creșterea apoptozei osteoblastului, rezultând o sinteză deficitară de os nou; (2) stimularea resorbției osoase, probabil ca efect secundar; (3) afectarea absorbției calciului la nivel intestinal, probabil printr-un efect independent de vitamina D; (4) creșterea pierderii de calciu urinar și probabil inducerea unui grad de hiperparatiroidism secundar; (5) reducerea androgenilor adrenali și supresia secreției ovariene și testiculare de estrogeni și de androgeni; și (6) inducerea miopatiei glucocorticoide care poate exacerba efectele pe schelet și homeostazia calciului, precum și creșterea riscului de cădere.

EVALUAREA PACIENTULUI

Din cauza prevalenței pierderii osoase glucocorticoid-induse, este important să evaluăm starea scheletului la toți pacienții care încep să primească sau primesc de mult timp tratament cu glucocorticoizi. Trebuie să fie identificați factorii de risc modificabili, inclusiv cei pentru cădere. Examinarea trebuie să includă și testarea înălțimii și a forței musculare. Evaluarea de laborator trebuie să includă nivelul calciului urinar pe 24 de ore. Toți pacienții care primesc glucocorticoizi pe termen lung (> 3 luni) trebuie să aibă măsurători ale masei osoase atât la nivelul coloanei, cât și la nivelul șoldului, folosind DXA. Dacă nu poate fi măsurat decât un situs scheletal, cel mai bine este să evaluăm coloana la indivizii < 60 de ani și șoldul la cei > 60 ani.

PREVENȚIE

Pierderea de os din cauza glucocorticoizilor poate fi prevenită, iar riscul de fractură poate fi redus semnificativ. Strategiile trebuie să includă cea mai mică doză de glucocorticoid pentru managementul bolii. Calea topică și inhalatorie de administrare se preferă când este cazul. Reducerea factorilor de risc este importantă, printre care și întreruperea fumatului, limitarea consumului de alcool și implicarea în efort fizic cu greutăți, când este adecvat. Toți pacienții trebuie să primească un aport suficient de calciu și de vitamină D din dietă sau din suplimente.

TRATAMENT Osteoporoza indusă de glucocorticoizi

S-a demonstrat în studii clinice de mari dimensiuni că doar bifosfonații reduc riscul de fractură la pacienții tratați cu glucocorticoizi. Risedronatul previne pierderea osoasă și reduce riscul de fractură vertebrală cu până la aproximativ 70%. Efecte benefice similare sunt descoperite și în studiile pentru alendronat. Studiile controlate pentru terapia hormonală au arătat efecte de cruțare a osului, iar calcitonina are și efecte protectoare pe coloană. Tiazidele reduc pierderea urinară de calciu, dar rolul lor în prevenirea fracturilor este neclar. PTH a fost studiat într-un grup mic de femei cu osteoporoză indusă de glucocorticoizi, iar teriparatidul este cercetat într-un studiu mare multicentric.

CAPITOLUL 29

BOALA PAGET ȘI ALTE DISPLAZII OSOASE

Murray J. Favus ■ Tamara J. Vokes

BOALA PAGET OSOASĂ

Boala Paget este o afecțiune localizată care remodelează structura osoasă afectând zone extinse, disparate, din schelet. Procesul patologic este inițiat de resorbția osoasă osteoclastică hiperactivă, urmată de o neoformare osoasă osteoblastică compensatorie, rezultatul fiind o structură dezorganizată de tip mozaic de țesut osos și lamelar. Osul pagetic este extins, mai puțin compact și mai vascularizat, astfel, devine mult mai susceptibil la deformări și fracturi. Deși majoritatea pacienților sunt asimptomatici, simptomele care rezultă direct din implicarea osoasă (durere osoasă, artrită secundară, fracturi) sau, secundar, din expansiunea osoasă, determinând compresiune pe țesutul nervos din jur, nu sunt rare.

Epidemiologie

Există o variație geografică marcată a frecvenței bolii Paget, cu o prevalență ridicată în Europa de Vest (Marea Britanie, Franța și Germania, dar nu și Elveția sau Scandinavia) și în rândul imigranților în Australia, Noua Zeelandă, Africa de Sud și America de Nord și de Sud. Această boală este rar întâlnită în rândul populațiilor native din America, Africa, Asia și Orientul Mijlociu; atunci când este întâlnită, subiecții afectați sunt de origine europeană demonstrată, încă un argument care susține teoria migrației. Din motive neclare, prevalența și severitatea bolii Paget sunt în descreștere, iar vârsta de diagnostic în creștere.

Prevalența este mai mare la bărbați și crește cu vârsta. Seriile de autopsie au demonstrat că prevalența bolii Paget la persoanele de peste 40 de ani este de 3%. Prevalența radiografiilor scheletale pozitive la pacienții de peste 55 de ani este de 2,5% la bărbați și 1,6% la femei. Nivelurile crescute ale fosfatazei alcaline (ALP) la pacienții asimptomatici au o incidență ajustată pe vârstă de 12,7 și 7 la 100 000 de persoane pe an la bărbați și, respectiv, la femei.

Etiologie

Etiologia bolii Paget a osului rămâne necunoscută,dar există dovezi care susțin atât etiologia virală, cât și pe cea genetică. Un istoric familial pozitiv se întâlnește la 15-25% dintre pacienți și, atunci când este prezent, crește prevalența bolii de șapte până la zece ori printre rudele de gradul întâi.

S-a stabilit o bază genetică clară pentru câteva boli osoase cu agregare familială care se aseamănă clinic și radiologic cu boala Paget, dar au prezentări mai severe și debut la vârste mai tinere. Deleția homozigotă a genei *TNFRSF11B* care codifică osteoprotegerina (**Fig. 29-1**) cauzează *boala Paget juvenilă*, cunoscută și sub denumirea de *hipofosfatazia familială idiopatică*, o afecțiune caracterizată de diferențierea și resorbția osteoclastică necontrolată. Tipare familiale ale bolii înrudite sunt în concorndanță cu un tipar de transmitere autozomal dominantă cu penetranță variabilă. *Osteoliza familială expansivă, hiperfosfatazia scheletală expansivă și boala Paget cu debut timpuriu* sunt asociate cu mutații a genei *TNFRSF11A* care codifică RANK (receptorul activator al factorului nuclear κB), membru al superfamiliei factorilor de necroză tumorală, esențial pentru diferențierea osteoclastelor (Fig. 29-1). În cele din urmă, mutații ale genei pentru proteina care conține valosin cauzează un sindrom rar, cu transmitere autozomal dominantă și penetranță variabilă, cunoscută ca *miopatia cu corpi de incluziune cu boala Paget și demență frontotemporală* (*IBMPFD*). Rolul factorilor genetici este mai puțin clar în forma mai comună a bolii Paget cu debut tardiv. Deși au fost reportate câteva familii cu mutații ale genei ce codifică RANK, cele mai comune mutații identificate în cazurile familiale și sporadice de boală Paget au fost ale genei *SQSTM1* (sequestasome-1 sau proteina p62) în domeniul C-terminal de legare a ubiquitinei. Proteina p62 este implicată în semnalizarea NF-κB și reglează diferențierea osteoclastică. Variabilitatea fenotipică a pacienților cu mutații ale genei *SQSTM1* sugerează faptul

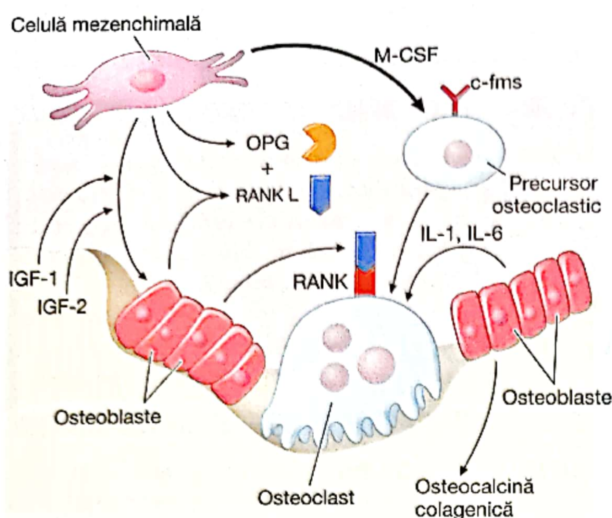


FIGURA 29-1
Diagramă care ilustrează factorii ce promovează diferențierea și funcția osteoclastelor și a osteoblastelor și rolul căii RANK.
Celulele din măduva osoasă stromală (mezenchimală) și osteoblastele diferențiate produc multipli factori de creștere și citokine, inclusiv factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF), pentru a modula osteogeneza. RANKL (receptor activator al ligandului NFκB) este produs de osteoblastele progenitoare și osteoblastele mature, și pot lega un receptor-momeală solubil cunoscut sub formă de OPG (osteoprotegerină) pentru a inhiba acțiunea RANKL. Alternativ, o interacțiune de tip celulă-celulă între precursorii osteoblastelor și ai osteoclastelor permite legarea RANKL de receptorul său de pe membrană, RANK, astfel stimulând diferențierea și funcțiile osteoclastelor. RANK leagă proteinele intracelulare numite TRAFs (factori asociați receptorului pentru factorul de necroză tumorală) care mediază semnalizarea receptorilor prin transcripția unor factori precum NFκB. M-CSF se atașează de receptorul său, c-fms, care este omologul celular al oncogenei *fms*. A se vedea textul pentru rolul potențial al acestor căi în tulburările funcțiilor osteoclastelor pentru boala Paget și osteopetroza.

că și alți factori adiționali, precum alte influențe genetice și infecțiile virale, influențează expresia clinică a bolii.

Mai multe linii de dovezi sugerează faptul că o infecție virală poate contribui la manifestările clinice ale bolii Paget, inclusiv (1) prezența de incluziuni citoplasmatice și nucleare asemănătoare paramyxovirusurilor (rujeola și virusul sincițial respirator) în osteoclastele pagetice și (2) prezența ARNm viral în osteoclastele mature și precursori. Etiologia virală este susținută mai departe de conversia precursorilor de osteoclaste în osteoclaste asemănătoare celor din boala Paget de vectori care conțin nucleocapsida sau genele matrix ale virusului rujeolic. Totuși, etiologia virală a fost contestată de imposibilitatea de a cultiva un virus activ din osul pagetic și de eșecul de a clona gene virale întregi din materialul obținut de la pacienții cu boală Paget.

Fiziopatologie

Principalele anomalii întâlnite în boala Paget sunt numărul crescut și activitatea osteoclastelor. Osteoclastele pagetice sunt mari, crescute numeric de 10 până la 100 de ori și au un număr crescut de nuclei (până la 100 de nuclei comparativ cu 3-5 nuclei în osteoclastele normale). Osteoclastele hiperactive pot determina o creștere de până la șapte ori a suprafeței de resorbție și o rată de eroziune de 9 μg/zi (normal este de 1 μg/zi). Au fost identificate mai multe cauze de creștere a numărului de osteoclaste pagetice și de hiperactivitate a acestora: (1) precursorii osteoclastelor sunt hipersensibili la 1,25$(OH)_2D_3$, (2) osteoclastele sunt hiperresponsive la RANK ligand (RANKL), factorul de stimulare a formării osteoclastelor, care mediază efectul majorității factorilor osteotropici ce acționează asupra formării osteoclastelor, (3) celulele măduvei stromale din leziunile pagetice au o expresie crescută a RANKL, (4) recrutarea precursorilor osteoclastici este accentuată de interleukina-6, care este crescută în sângele pacienților cu boală Paget activă și este supraexprimată în osteoclastele pagetice, (5) expresia proto-oncogenei *c-fos*, care crește activitatea osteoclastică, este crescută și (6) oncogena antiapoptotică *Bcl*-2 în osul pagetic este supraexprimată. Numeroase osteoblaste sunt recrutate în zonele de resorbție activă și produc cantități mari de matrice de os nou. Ca rezultat, circuitul osos este crescut, iar masa de țesut osos este normală sau crescută, nu redusă, decât dacă există deficiențe concomitente de calciu și/sau vitamină D.

Caracteristicile bolii Paget sunt resorbția osoasă crescută, însoțită de formare osoasă accelerată. O fază inițială osteolitică cuprinde o resorbție osoasă marcată și hipervascularizație crescută. Din punct de vedere radiologic, acest lucru se manifestă ca o punte osteolitică ce avansează sau leziuni *„în fir de iarbă"*. A doua fază este o perioadă de neoformație osoasă și resorbție foarte activă care înlocuiește osul normal lamelar cu țesut osos întâmplător. Țesutul conjunctiv fibros poate înlocui măduva osoasă normală. Într-o ultimă fază sclerotică, resorbția osoasă scade progresiv și se ajunge la un țesut osos mozaic sau pagetic care este tare, dens și slab vascularizat, stadiu numit faza „burn-out" a bolii Paget. Toate cele trei faze pot fi prezente simultan în locații scheletice diferite.

Manifestări clinice

Diagosticul se pune adesea pacienților asimptomatici, deoarece aceștia au niveluri crescute de ALP (fosfatază alcalină) la testele biochimice sangvine de rutină sau o anomalie pe o radiografie executată pentru alte indicații. Cel mai adesea sunt implicate următoarele componente scheletale: pelvisul, corpurile vertebrale, craniul, femurul și tibia. Cazurile cu agregare familială și debut precoce prezintă frecvent mai multe sedii de activitate.

Cel mai comun simptom de prezentare este durerea, care ar putea fi rezultatul creșterii vascularizației osoase, al expansiunii leziunilor litice, al fracturilor sau al altor deformări osoase. Curbarea femurului sau a tibiei cauzează anomalii ale mersului sau stres mecanic neobișnuit, cu osteoartrită secundară a șoldului sau a articulației genunchiului. Curbarea oaselor lungi cauzează, de asemenea, și durere a extremităților, prin alungirea mușchilor atașați osului dedurizat de procesul pagetic. Durerile de spate sunt rezultatul vertebrelor pagetice mărite, al fracturilor vertebrale cu compresiune, al stenozei spinale, al degenerescenței articulațiilor și al alterării mecanicii cu cifoză și înclinare spre anterior a compartimentului spinal superior. Rareori, compresia măduvei spinării poate fi rezultatul creșterii în dimensiuni a osului sau al sindromului de furt vascular. Implicarea craniului poate cauza cefalee, creșterea simetrică sau asimetrică în dimensiuni, a osului parietal sau frontal (dirijarea frontală) și creșterea dimensiunii craniului. Expansiunea craniană ar putea îngusta ferestrele craniale și, astfel, ar putea cauza complicații neurologice precum pierderea auzului din cauza afectării nervului cohlear secundar lezării osului temporal, paralizii ale nervului cranial și înmuierea bazei craniului (*platibazie*) cu riscul compresiunii trunchiului cerebral. Implicarea pagetică a oaselor faciale poate cauza diformități faciale, pierderea dinților și alte patologii dentare și, rareori, compresiunea căilor aeriene.

Fracturile sunt complicații severe ale bolii Paget și de obicei survin pe oasele lungi, în ariile care prezintă leziuni litice active sau în curs de avansare. Locurile frecvente de fractură sunt axul femural și regiunile subtrohanteriene. Neoplasmele apărute pe os pagetic sunt rare. Incidența sarcomului pare să fie în scădere, posibil datorită tratamentului instituit precoce și mai eficient al agenților antiresorbtivi potenți. Majoritatea tumorilor sunt osteosarcoame, care se prezintă de obicei cu durere nou apărută pe o leziune pagetică veche. Tumorile benigne gigantice, bogate în osteoclaste, pot apărea în ariile adiacente leziunilor și răspund la terapie glucocorticoidă.

Complicațiile cardiovasculare pot apărea la pacienții cu afectarea unei porțiuni scheletice mari (15-35%) și o activitate a bolii mărită (valori ale ALP de patru ori mai mari decât normalul). Șunturile arteriovenoase extinse și creșteri importante ale fluxului sangvin în osul pagetic duc la o solicitare vasculară mare și mărirea matității cardiace. Totuși, insuficiența cardiacă din cauza unei postsarcini crescute este relativ rară și se întâlnește de obicei la pacienții care suferă concomitent de o patologie cardiacă. În plus, stenoza aortică calcificată și calcificările vasculare difuze au fost asociate cu boala Paget.

Diagnostic

Diagnosticul poate fi sugerat de o evaluare clinică prin prezența unui craniu lărgit cu boselură frontală, curbarea unei extremități sau stare hipostaturală cu postură simiană. O extremitate care prezintă o arie încălzită și sensibilă la palpare ar putea sugera o leziune pagetică subiacentă. Se mai pot găsi la examenul clinic și diformități pelviene, craniene, ale coloanei vertebrale și ale extremităților: atingerea artritică a articulațiilor adiacente leziunilor și discrepanța lungimii piciorului rezultată din deformările oaselor lungi.

Boala Paget este de obicei diagnosticată radiologic și pe baza anomaliilor biochimice. Semnele radiologice tipice întâlnite în boala Paget includ lărgirea sau expansiunea unui întreg os sau a unei arii a unui os lung, îngroșare corticală, îngroșarea marcajelor trabeculare și schimbări tipice litice și sclerotice. Radiografiile de craniu (Fig. 29-2) ne arată regiuni cu aspect de „vată" sau osteoporosis circumscripta,



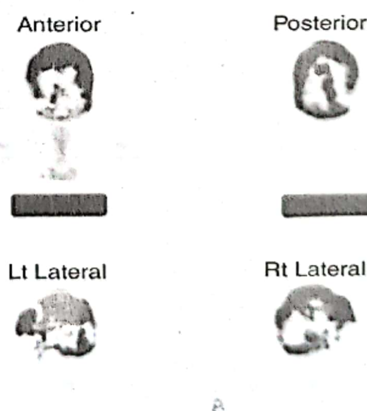


FIGURA 29-2
Un bărbat în vârstă de 48 de ani care suferă de boala Paget a craniului.
Stânga: radiografie în incidență laterală pe care se pot observa zone de resorbție și scleroză osoasă. **Dreapta:** scanare osoasă folosind ^{99m}Tc hidroxi difosfonat (HDP) în incidență anterioară, posterioară și laterală a craniului, observând astfel aportul difuz de izotop în osul frontal, parietal, occipital și petros.

îngroșarea ariilor diploice și mărirea și scleroza unei porțiuni, a unui os întreg sau a tuturor oaselor craniene. Îngroșarea vertebrală corticală a plăcilor inferioare și superioare creează vertebra „în ramă de tablou". Creșterea difuză radiodensă a vertebrei se mai numește și „vertebra de fildeș". Radiografiile zonei pelviene pot releva întreruperi sau fuziuni ale articulațiilor sacroiliace, leziuni porotice sau radiodense ale crestelor iliace cu spirale trabeculare îngroșate, linie iliopectinee îngroșată sau sclerotică (semnul marginal) și înmuierea cu protruzia acetabulară și migrarea axială a șoldurilor și contractură funcțională în flexie. Radiografiile oaselor lungi arată arcuirea deformantă și schimbări tipic pagetice ale îngroșării corticale și expansiune și arii strălucitoare și de scleroză (Fig. 29-3). Scanarea oaselor cu ajutorul radionuclidului ^{99m}Tc sunt mai puțin specifice, dar sunt mai sensibile decât radiografiile standard pentru identificarea sediilor leziunilor active. Deși studiile pe CT și RMN nu sunt necesare în majoritatea cazurilor, CT-ul poate fi util în evaluarea posibilelor fracturi, iar RMN-ul este necesar pentru evaluarea posibilității de osteosarcom, tumori cu celule gigantice sau boală metastatică a osului pagetic. Diagnosticul definitiv al malignității necesită deseori biopsie osoasă.

Evaluarea biochimică este folositoare în diagnosticul și managementul bolii Paget. Creșterea marcată a turn-overului osos poate fi monitorizată folosind markerii biologici ai formării și resorbției osoase. Creșterea paralelă a markerilor de formare și resorbție confirmă asocierea acestor procese în boala Paget. Gradul de creștere a markerilor osoși reflectă extensia și severitatea bolii. Pacienții cu cele mai crescute niveluri de ALP (de 10 ori mai mare decât limita superioară a normalului) suferă în mod tipic de implicarea craniului și a încă unei zone scheletice (cel puțin). Valori mai scăzute sugerează o implicare mai mică sau o fază silențioasă a bolii. Pentru majoritatea pacienților, ALP seric total rămâne testul de primă intenție atât pentru diagnostic, cât și pentru evaluarea răspunsului la tratament. Ocazional, un pacient simptomatic la care există dovada progresiei bolii într-o singură arie poate avea un nivel normal de ALP, dar nivelul de ALP specific osului este totuși crescut. Din motive necunoscute, osteocalcina serică, un alt marker al formării osoase, nu este întotdeauna crescută și nu se recomandă folosirea acesteia pentru diagnosticul și managementul bolii Paget. Markerii de resorbție osoasă (N-telopeptidul sau C-telopeptidul măsurate în sânge sau urină) sunt, de asemenea, crescuți în boala Paget activă și scad mai rapid decât ALP ca răspuns la terapie.

Nivelurile serice de calciu și fosfat sunt normale în boala Paget. Imobilizarea unui pacient cu boală Paget activă poate cauza, rareori, hipercalcemie și hipercalciurie și astfel crește riscul de nefrolitiază. Totuși, descoperirea hipercalcemiei, chiar și în prezența imobilizării, ar trebui să determine o căutare a altor cauze de hipercalcemie. Prin contrast, pacienții cu boală Paget la care se întâlnește o neoformație osoasă activă și care nu primesc porția necesară de calciu pot dezvolta hipocalcemie sau hiperparatiroidism secundar ușor, în mod special în timpul tratamentului cu bifosfonați, când resorbția osoasă este inhibată rapid, iar formarea osoasă activă continuă.



FIGURA 29-3
Radiografia unui bărbat în vârstă de 73 de ani cu boală Paget a femurului proximal drept. Se observă înăsprirea tiparului trabecular cu îngroșarea corticală marcată și îngustarea spațiului articular consecvent cu osteoartrita secundară diformităților pagetice ale femurului drept.

TRATAMENT Boala Paget a osului

Dezvoltarea unor agenți farmacologici eficienți și potenți (Tabel 29-1) a schimbat filozofia tratamentului, de la tratarea exclusivă a pacienților simptomatici până la tratarea pacienților asimptomatici, care prezintă risc de a dezvolta complicații. Terapia farmacologică este indicată în următoarele situații: controlul simptomelor cauzate de boala Paget metabolic activă, precum durerile osoase, fracturi, cefalee, durere cauzată de radiculopatii sau artropatii pagetice sau complicații neurologice; pentru a descrește fluxul sangvin local și pentru a minimiza pierderile intraoperatorii de sânge la pacienții care au nevoie de operații la un sit activ al bolii; pentru a reduce hipercalciuria care poate apărea în timpul imobilizărilor; și pentru a micșora riscul de apariție a complicațiilor atunci când activitatea bolii este crescută (nivel crescut de ALP) și atunci când situl activ cuprinde oasele pe care se sprijină greutatea corpului, arii adiacente marilor articulații, corpurile vertebrale și craniul. Rămâne de determinat dacă terapia precoce previne complicațiile ulterioare. Un studiu randomizat recent efectuat pe 1 200 de pacienți în Marea Britanie a arătat că nu există nicio diferență în ceea ce privește durerea osoasă, rata fracturilor, calitatea vieții și pierderea auzului între pacienții care au primit tratament farmacologic pentru a controla simptomele (durerea osoasă) și cei care au primit

TABELUL 29-1

AGENȚI FARMACOLOGICI APROBAȚI PENTRU TRATAMENTUL BOLII PAGET

DENUMIRE (BRAND)	DOZĂ ȘI MODALITATE DE ADMINISTRARE	NORMALIZAREA ALP
Zoledronat (Zometa)	5 mg i.v. pe parcursul a 15 minute	90% dintre pacienți la 6 luni
Pamidronat (Aredia)	30 mg i.v./zi pe parcursul a 4 ore în 3 zile	Aproximativ 50% dintre pacienți
Risedronat (Actonel)	30 mg p.o./zi pentru 2 luni	73% dintre pacienți
Alendronat (Fosamax)	40 mg p.o./zi pentru 6 luni	63% dintre pacienți
Tiludronat (Skelid)	800 mg p.o. zilnic pentru 3 luni	35% dintre pacienți
Etidronat (Didronel)	200-400 mg p.o./zi pentru 6 luni	15% dintre pacienți
Calcitonină (Miacalcin)	100 U s.c. zilnic pentru 6-18 luni (se poate reduce la 50 U de 3 ori pe săptămână)	(Reducerea ALP cu 50%)

bifosfonați pentru a normaliza nivelurile de ALP. Totuși, cel mai puternic agent (acidul zoledronic) nu a fost folosit, iar durata observației (media de 3 ani cu o durată cuprinsă între 2 și 7 ani) se poate să nu fi fost suficientă pentru a analiza impactul tratamentului asupra rezultatelor pe termen lung. Se pare că restaurarea arhitecturii normale a osului urmând supresia activității pagetice ar putea preveni complicațiile și deformările ulterioare.

Agenții acceptați în tratamentul bolii Paget inhibă chiar ratele crescute ale resorbției osoase, iar, secundar, descresc rata crescută a neoformației (Tabel 29-1). Rezultatul unui turn-over osos scăzut, tiparul structural pagetic, inclusiv ariile de os slab mineralizat, este înlocuirea acestora cu os lamelar sau spongios mai normal. Reducerea turn-overului osos se poate documenta prin descreșterea ALP seric sau urinar sau prin markerii resorbției din ser (N-telopeptid, C-telopeptid).

Primul agent folositor din punct de vedere clinic, etidronatul, este acum rar recomandat din cauza faptului că dozele necesare pentru a suprima resorbția osoasă ar putea periclita mineralizarea, astfel încât este nevoie ca după o perioadă de tratament de 6 luni să intervină o pauză tot de 6 luni. Bifosfonații orali din noua generație - tiludronat, alendronat, risedronat- sunt mai potenți decât etidronatul în controlarea turn-overului osos și, astfel, induc o remisie de durată mai lungă la doze mai reduse. Dozele mai mici reduc riscul de afectarea a mineralizării și osteomalacie. Bifosfonatul oral trebuie administrat dimineața pe stomacul gol, urmat de menținerea ortostațiunii fără mâncare, apă sau alte medicamente timp de 30-60 de minute. Eficacitatea diferiților agenți, bazată pe abilitatea lor de a normaliza sau descrește ALP, este prezentată în Tabelul 29-1, deși ratele de răspuns nu sunt comparabile, pentru că sunt obținute din studii distincte. Bifosfonații intravenoși aprobați pentru tratamentul bolii Paget includ pamidronatul și acidul zoledronic. Deși doza recomandată de pamidronat este de 30 mg dizolvate în 500 mg de soluție salină sau dextroză pe parcursul a 4 ore, trei zile consecutive, un regim mai des folosit și mai simplu constă într-o singură perfuzie de 60-90 de mg la pacienții cu ALP seric moderat crescut și mai multe perfuzii de 90 mg la pacienții cu niveluri serice mari de ALP. La mulți pacienți, în mod particular la cei cu boală severă sau la cei care au nevoie de o normalizare rapidă a turn-overului osos (simptome neurologice, dureri osoase severe din cauza lizei osoase, risc iminent de fracturi sau pretratament înaintea unei intervenții chirurgicale în ariile de boală activă), tratamentul cu acid zoledronic este de primă intenție. Normalizează nivelul ALP în aproximativ 6 luni la 90% dintre pacienți, iar efectul terapeutic durează cel puțin 6 luni la majoritatea pacienților. Aproximativ 10-20% dintre pacienți experimentează un sindrom asemănător gripei după prima perfuzie, care poate fi ameliorat prin administrarea de acetaminofen sau AINS. La pacienții cu turn-over osos crescut ar trebui administrate vitamina D (400-800 UI zilnic) și calciu (500 mg de 3 ori pe zi) pentru a preveni hipocalcemia și hiperparatiroidismul secundar. Remisia care survine după tratamentul cu bifosfonați i.v., în mod particular acidul zoledronic, ar putea persista cu mult peste un an. Bifosfonații nu trebuie utilizați la pacienții cu insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară < 35 mL/min).

Forma injectabilă subcutanată de calcitonină de somon este aprobată pentru tratamentul bolii Paget. Sprayul intranazal de calcitonină este aprobat pentru osteoporoză la o doză de 200 UI/ zi; totuși, eficacitatea acestuia în boala Paget la această doză nu a fost destul studiată. Doza uzuală de început a tratamentului cu calcitonină injectabilă (100 U/zi) scade nivelul de ALP cu 50% și poate ameliora simptomele scheletale. Doza poate fi scăzută la 50 U/zi de trei ori pe săptămână după un răspuns inițial favorabil la 100 U/zi; totuși, doza scăzută ar putea necesita folosirea pe termen lung pentru a-și păstra eficiența. Cele mai comune efecte secundare ale terapiei cu calcitonină sunt greața și eritemul facial. Rezistența secundară după consumul prelungit poate fi cauzată fie de formarea de anticorpi anticalcitonină,

fie de inhibarea receptorilor pentru calcitonină de pe suprafețele celulare osteoclastice. Potența scăzută și modul de administrare injectabil fac din acest agent farmacologic unul mai puțin atractiv din punct de vedere terapeutic, care trebuie să rămână rezervat pacienților ce nu tolerează bifosfonații sau au contraindicații în folosirea acestora.

TULBURĂRI OSOASE SCLEROZANTE

OSTEOPETROZA

Termenul de *osteopetroză* se referă la un grup de tulburări cauzate de deteriorarea severă a resorbției osoase mediate de osteoclaste. Alți termeni folosiți adesea sunt boala oaselor de marmură, care descrie aspectul solid, observat pe radiografie, al scheletului implicat, și boala Albers-Schönberg, care se referă la tulburarea mai puțin severă, forma adultă a osteopetrozei, cunoscută și sub numele de osteopetroză autozomal dominantă tip II. Tipurile majore de osteopetroză sunt osteopetroza malignă (severă, infantilă, autozomal recesivă) și osteopetroza benignă (a adultului, autozomal dominantă) tip I și II. Există și o formă rară autozomal recesivă medie cu prognostic mai benign. Deficiența de anhidrază carbonică (AC) II autozomal recesivă produce osteopetroză de severitate intermediară, asociată cu acidoză tubulară renală și calcificări cerebrale.

Etiologie și genetică

Au fost folosite modele animale cu fenotip similar tulburărilor umane apărute natural sau concepute în laborator pentru explorarea bazei genetice a osteopetrozei. Defectele primare în osteopetroză sunt pierderea resorbției osului osteoclastic și prezervarea formării normale de os osteoclastic. Osteoprotegerina (OPG) este un receptor momeală solubil care leagă RANK ligandul derivat din osteoblast, ce mediază diferențierea și activarea osteoclastului (Fig. 29-1). Șoarecii transgenici care aveau o supraexpresie a OPG au dezvoltat osteopetroză, probabil prin blocarea RANK ligandului. Șoarecii care suferă o deficiență de RANK dezvoltă o lipsă a osteoclastelor și ulterior osteopetroză severă.

Mutațiile recesive ale AC tip II împiedică osteoclastele să genereze un mediu acid în zona clară formată între marginea lor neregulată și suprafața minerală adiacentă. Astfel, absența AC tip II alterează resorbția osoasă osteoclastică. Alte forme umane de boală au mecanisme genetice mai puțin clare. Aproximativ o jumătate dintre pacienții care suferă de osteopetroză infantilă malignă au o mutație a genei *TCIRG1* ce codifică subunitatea osteoclast-specifică a pompei vacuolare de protoni, ceea ce mediază acidifierea interfeței dintre mineralul osos și membrana neregulată a osteoclastului. Mutațiile genei canalului de clor *CICN7* cauzează osteopetroză autozomal dominantă de tip II.

Manifestări clinice

Incidența osteopetrozei autozomal recesive, severe (maligne) variază de la 1/200 000 până la 1/500 000 de nașteri. Deoarece osul și cartilajul nu se pot modela, poate să apară paralizia unui nerv cranial din cauza îngustării foramenurilor craniale. Acest eșec al modelării scheletului duce la un canal medular inadecvat, determinând hematopoieză extramedulară cu hipersplenism și pancitopenie. Hipocalcemia din cauza lipsei de resorbție a osului osteoclastic poate apărea la sugari și copii mici. Boala infantilă netratată este fatală, cel mai adesea înainte de vârsta de cinci ani.

Osteopetroza adultă (benignă) este o boală autozomal dominantă care este de obicei diagnosticată prin descoperirea unei modificări scheletale tipice la tinerii adulți ce au făcut o radiografie în urma unei fracturi. Prevalența este de la 1/100 000 până la 1/500 000 de adulți. Direcția de dezvoltare a bolii nu este întotdeauna benignă, pentru că uneori fracturile pot fi acompaniate de cecitate, surditate, întârziere psihomotoric, osteomielită mandibulară și alte complicații, de obicei asociate cu forma infantilă. La unele persoane înrudite, nonpenetranța are ca rezultat sărirea unei generații, în timp ce, în alte familii, se nasc copii cu afectare severă, deși boala familială este benignă. Forma mai ușoară a bolii nu necesită, de obicei, tratament.

Examen radiologic

Tipic, putem găsi creșteri simetrice generalizate ale masei osoase, cu îngroșarea atât a osului cortical, cât și a celui trabecular. Diafizele și metafizele sunt lărgite, iar în crestele iliace, la capătul oaselor lungi și în corpurile vertebrale putem găsi benzi alternative sclerotice și translucide. Craniul este în mod obișnuit îngroșat, în mod particular la baza acestuia, iar sinusurile paranazale și mastoide sunt subpneumatizate.

Examene de laborator

Singurele date semnificative de laborator sunt nivelurile serice ridicate de fosfatază acidă rezistentă la tartrat, derivată din osteoclast (TRAP) și izoenzima din creier a creatin-kinazei. Calciul seric poate fi scăzut în bolile severe, iar hormonul paratiroidian și vitamina D activă pot fi crescute ca răspuns la hipocalcemie.

TRATAMENT Osteopetroză

Transplatul de măduvă alogenică HLA-identică s-a dovedit a fi folositor la unii copii. După transplant, măduva conține celule precursoare și osteoclaste normal funcționale. Vindecarea este cea mai probabilă atunci când transplantul se efectuează înaintea vârstei de 4 ani. Transplatul de măduvă de la donatori HLA asemănători, dar nu identici, are o rată de eșec net superioară. Studii

limitate asupra unui număr mic de pacienți au sugerat existența unor beneficii variabile după tratament cu interferon γ-1β, 1,25-dihidroxivitamina D (care stimulează direct osteoclastele), metilprednisolon și după o dietă săracă în calciu și bogată în fosfat.

Se recomandă decompresia chirurgicală a nervilor optici sau auditivi. Managementul ortopedic este necesar pentru tratarea chirurgicală a fracturilor și a complicațiilor acestora, inclusiv a calusului vicios și a deformităților postfractură.

PICNODISOSTOZA

Este o formă autozomal recesivă de osteoscleroză despre care se crede că l-a afectat pe pictorul impresionist francez Henri de Toulouse-Lautrec. Baza moleculară include mutații ale genei care codifică catepsina K, o metaloproteinază lizozomală foarte exprimată în osteoclaste și importantă pentru degradarea matricei osoase. Osteoclastele sunt prezente, dar nu funcționează corect. Picnodisostoza este o formă de nanism cu membre scurte care se prezintă cu fracturi frecvente, dar în mod uzual cu o speranță de viață normală. Trăsăturile clinice includ tendința hipostaturală, cifoscolioză și diformități ale trunchiului, palat arcuit intens, proptoză, sclere albastre, caracteristici dismorfice, inclusiv față și bărbie mici, proeminență frontoccipitală, nas ascuțit, craniu larg, unghiul mandibulei obtuz și mâini pătrate cu unghii hipoplazice. Radiografiile arată o creștere generalizată a densității osoase, dar, prin contrast cu osteopetroza, oasele lungi au forme normale. Caracteristicile acestei tulburări sunt și suturile craniene separate, inclusiv persistența fontanelei anterioare. Se mai poate întâlni hipoplazia sinusurilor, a mandibulei, a claviculelor distale și a falangelor terminale. Persistența danturii temporare și scleroza calvariumului și a bazei craniului sunt, de asemenea, frecvente. Evaluarea histologică relevă arhitectură normală a osului cortical cu activitate osteoblastică și osteoclastică scăzută. Biochimia serică este normală, iar, spre deosebire de osteopetroză, nu există anemie. Nu există niciun tratament cunoscut pentru această tulburare și nu există rapoarte de încercare a transplantului medular.

DISPLAZIA DIAFIZALĂ PROGRESIVĂ

Cunoscută și sub numele de *boala Camurati-Engelmann*, este o tulburare autozomal dominantă, caracterizată radiografic prin hiperostoză diafizară și o îngroșare simetrică plus un diametru crescut al suprafețelor endostale și periostale ale diafizelor oaselor lungi, în mod particular, ale femurului și ale tibiei, și, mai puțin frecvent, ale fibulei, ale radiusului și ale ulnei. Defectul genetic responsabil pentru această boală a fost identificat în aria cromozomului 19q13.2, unde se codifică factorul de creștere tumorală beta-1 (TGF). Această mutație promovează activarea factorului. Severitatea clinică este variabilă. Cele mai comune simptome de prezentare sunt durerea și tumefacția zonelor afectate, fatigabilitatea, atrofia musculară și tulburările de mers. Slăbiciunea poate fi confundată cu distrofia musculară. Caracteristicile habitusului organismului sunt membrele cu masă musculară redusă și oase proeminente și palpabile, iar, atunci când este afectat craniul, cutia craniană mare cu frunte proeminentă și proptoză. Pacienții mai pot experimenta semne de paralizie a nervilor cranieni, hidrocefalie, hipogonadism central și fenomen Raynaud. Radiografic se poate observa formarea progresivă, neuniformă de os nou endostală și periostală, de-a lungul diafizelor oaselor lungi. Scintigrafia osoasă relevă absorbția crescută de radiotrasor în zonele afectate.

Tratamentul cu doze mici de glucocorticoizi poate alina durerile osoase și poate inversa formarea anormală de os. Terapia intermitentă cu bifosfonați a adus îmbunătățiri clinice pentru un număr redus de pacienți.

HIPEROSTOZA CORTICALĂ GENERALIZATĂ

Cunoscută și sub numele de *boala van Buchem*, este o tulburare autozomal recesivă caracterizată prin hiperostoză endostală, în care osteoscleroza cuprinde craniul, mandibula, claviculele și coastele. Manifestările importante sunt cauzate de foramenurile craniale îngustate cu compresie neurală, care poate avea ca rezultat atrofia optică, paralizia facială și surditate. Adulții pot avea mandibula mărită. Nivelurile serice de ALP pot fi crescute, fapt care reflectă decuplarea remodelării osoase cu rate de formare osteoblastică crescute și resorbție osteoclastică redusă. Rezultatul este acumularea excesivă de os normal. Hiperostoza endostală cu sindactilie, cunoscută ca *sclerosteoză*, este o formă mai severă a acestei tulburări. Defectele genetice atât pentru sclerosteoză, cât și pentru boala van Buchem, au fost identificate în aceeași regiune a cromozomului 17q12–q21. Este posibil ca ambele tulburări să aibă în comun mutații ale genei *BEER* (reglatorul de echilibru al expresiei osoase).

MELORHEOSTOZA

Melorheostoza („hiperostoză curgătoare" în limba greacă) poate apărea sporadic sau poate urma un tipar al tulburărilor autozomal recesive. Cea mai importantă manifestare este hiperostoza lineară progresivă la unul sau mai multe oase ale aceluiași membru, de obicei la nivelul extremității inferioare. Numele provine de la prezentarea radiografică a oaselor implicate, care seamănă cu ceara topită ce se scurge pe lumânare. Simptomele apar în timpul copilăriei sub formă de durere sau rigiditate în aria osului sclerotic. Se pot asocia mase ectopice de țesut moale compuse din cartilaj sau țesut osos și schimbări ale pielii care înconjoară osul afectat, ce arată ca arii din leziunile sclerodermice și hipetricoză. Boala nu progresează la adulți, dar durerea și rigiditatea pot persista. Testele de laborator nu sunt remarcabile. Nu se cunoaște vreo etiologie specifică. Nu există tratament specific. Intervențiile chirurgicale de corectare a contracturilor sunt deseori eșuate.

OSTEOPOIKILOZĂ

Traducerea literală a osteopoikilozei este „oase pătate"; este o afecțiune autozomal dominantă benignă în care numeroase focare mici, variabile, de scleroză osoasă, se întâlnesc în epifize și metafizele adiacente. Aceste leziuni se pot găsi în orice os, cu excepția craniului, a coastelor și a vertebrelor. Pot fi interpretate greșit ca leziuni metastatice. Principalele puncte de diferențiere sunt: leziunile osoase din osteopoikiloză sunt stabile în timp și nu acumulează radionucleotid la scanarea osoasă. La unii pacienți înrudiți, osteopoikiloza este asociată cu *dermatofibromatoza lenticulară diseminată*, cunoscută și sub numele de *sindromul Buschke-Ollendorff*. Examenul histologic relevă trabecule îngroșate, dar normale, și insule de os cortical normal. Nu se indică niciun tratament.

OSTEOSCLEROZA ASOCIATĂ HEPATITEI C

Osteoscleroza asociată hepatitei C (HCAO) este o osteoscleroză rar întâlnită la adulții care au în antecedente infecția cu hepatită C. După o perioadă de latență variabilă, pacienții dezvoltă dureri difuze ale osului apendicular și o creștere generalizată a masei osoase, cu niveluri crescute ale ALP seric. Biopsia și histomorfometria osoasă relevă rate crescute ale formării osoase, descreșterea resorbției osoase, cu o descreștere marcată a osteoclastelor și os lamelar dens. Un pacient a prezentat niveluri serice crescute de OPG, iar biopsia osoasă a arătat un număr mare de osteoblaste pozitive la OPG și un număr redus de osteoclaste. Terapia empirică include controlul durerii și poate exista un răspuns benefic la calcitonină sau bifosfonați.

TULBURĂRI CU MINERALIZAREA DEFECTUOASĂ

HIPOFOSFATAZIA

Este o tulburare moștenită rară care se prezintă sub forma rahitismului la copii și a osteomalaciei la adulți, cu niveluri serice paradoxal scăzute de ALP. Frecvența formelor neonatale și infantile severe este de aproximativ 1 la 100 000 de nașteri în Canada, unde tulburarea are cea mai mare răspândire, din cauza prevalenței crescute în rândul populației menonite și huterite. Este rar întâlnită la afro-americani. Severitatea bolii este remarcabil de variabilă, de la moarte intrauterină asociată cu hipomineralizare scheletală, până la pierderea prematură a dentiției ca singură manifestare la unii adulți. Cazurile severe se moștenesc într-o manieră autozomal recesivă, dar tiparele genetice sunt mai puțin clare pentru formele mai ușoare. Boala este cauzată de o deficiență a ALP non-specifică unui țesut (os/ficat/rinichi) (TNSALP), care, deși ubicuitar, are ca rezultat numai deformări osoase. Nivelurile proteinelor și ale altor izoenzime ALP (celule germinale, intestinale, placentare) sunt normale. ALP defectuos permite acumularea substratului său natural major inclusiv fosfoetanolamină (PEA), pirofosfat anorganic (PPi) și piridoxal 5'-fosfat (PLP). Acumularea de PPi interferează cu mineralizarea prin acțiunea sa de inhibitor potent al creșterii de hidroxiapatită.

Hipofosfatazia perinatală devine manifestă în timpul sarcinii și este adesea complicată de polihidramnios și moarte intrauterină. Forma infantilă devine clinic aparentă înaintea vârstei de 6 luni prin incapacitatea de a prospera, deformări rahitice, craniosinostoză funcțională în ciuda fontanelelor deschise larg (care sunt de fapt arii hipomineralizate ale calvariumului), presiune intracraniană crescută, anomalii ale trunchiului și predispoziție la pneumonie. Hipercalcemia și hipercalciuria sunt frecvente. Această formă are o rată de mortalitate de 50%. Prognosticul pare să se îmbunătățească pentru copiii care supraviețuiesc vârstei fragede. Hipofostazia copilăriei are diverse prezentări clinice. Pierderea prematură a dentiției temporare (înainte de vârsta de 5 ani) este marca acestei tulburări. Rahitismul cauzează întârzierea mersului, cu mers legănat, hipostatură și craniu dolicocefalic cu boselură frontală. Tulburarea se ameliorează frecvent în timpul pubertății, dar poate apărea și în timpul vieții adulte. Hipofosfatazia adultă se prezintă în timpul vârstei mijlocii cu fracturi dureroase, greu de vindecat ale metatarsului sau dureri ale coapselor din cauza pseudofracturilor femurale.

Investigațiile de laborator relevă niveluri scăzute de ALP și normale sau ridicate de calciu și fosfor seric, în ciuda dovezilor clinice și radiologice de rahitism sau osteomalacie. Hormonul paratiroidian seric, 25-hidroxivitamina D și 1,25-dihidroxivitamina D sunt normale. Creșterea PLP este specifică acestei boli și poate fi prezentă chiar și la părinții asimptomatici ai copiilor sever afectați. Din cauza faptului că vitamina B_6 crește nivelurile de PLP, suplimentele care conțin această vitamină ar trebui scoase din medicație cu o săptămână înaintea testărilor.

Nu există nicio terapie medicamentoasă prestabilită. Prin contrast cu alte forme de rahitism și osteomalacie, suplimentarea cu calciu și vitamină D ar trebui evitată, pentru că ar putea agrava hipercalcemia și hipercalciuria. S-au folosit glucocorticoizi, calcitonină și o dietă săracă în calciu la un număr limitat de pacienți, cu răspuns variabil. Din cauza faptului că vindecarea fracturilor este deficitară, implantarea de tije intramedulare este cea mai bună soluție pentru repararea fracturărilor acute și pentru profilaxia prevenției fracturilor.

OSTEOMALACIA AXIALĂ

Este o tulburare rară, caracterizată de mineralizarea scheletală defectuoasă, în ciuda nivelurilor serice normale de calciu și fosfat. Clinic, tulburarea se prezintă la bărbați de vârstă mijlocie sau de vârsta a treia cu disconfort scheletal axial cronic. Se mai poate prezenta cu dureri de coloană cervicală. Radiografic se poate observa osteoscleroză din cauza înăspririi tiparului trabecular tipic osteomalaciei. Cel mai des sunt afectate coloana, pelvisul și coastele. Histologic se observă mineralizarea defectuoasă și osteoblaste plate,

inactive. Se pare că afectarea primară este un defect dobândit al funcţiei osteoblastelor. Cursul bolii este benign şi nu există un tratament prestabilit. Terapia cu calciu şi vitamină D nu este eficientă.

FIBROGENEZA OSOASĂ IMPERFECTĂ

Este o tulburare rară de etiologie necunoscută. Se prezintă la ambele sexe la vârsta mijlocie sau mai târziu cu durere scheletală progresivă, refractară şi fracturi, agravarea imobilizării şi cu un curs debilitant. Evaluarea radiografică relevă osteomalacie generalizată, osteopenie şi, ocazional, pseudofracturi. Caracteristicile histologice includ un tipar intricat de fibrile de colagen cu osteoblaste şi osteoclaste din abundenţă. Nu există tratament eficient. S-au raportat remisii spontane la un număr limitat de pacienţi. Calciul şi vitamina D nu au fost benefice.

DISPLAZIA FIBROASĂ ŞI SINDROMUL McCUNE-ALBRIGHT

Displazia fibroasă este o tulburare care apare sporadic, caracterizată prin prezenţa uneia (monostotic) sau mai multor (poliostotic) leziuni scheletale fibroase expansive, compuse din ţesut mezenchimal formator de os. Asocierea dintre forma poliostotică, petele café-au-lait şi hiperfuncţia sistemului endocrin, ca pubertatea pseudo-precoce de origine ovariană, este cunoscută sub numele de *sindrom McCune-Albright* (MAS). Un spectru de fenotipuri este cauzat de activarea mutaţiilor genei *GNAS1*, care codifică subunitatea α a proteinei G stimulatoare ($G_S\alpha$). Din cauza faptului că mutaţiile postzigotice pot apărea în diverse stadii de dezvoltare, extinderea şi tipul de ţesut afectat sunt variabile şi explică tiparul mozaic de afectarea a pielii şi a structurilor osoase. Legarea GTP activează proteina reglatoare a $G_S\alpha$, şi mutaţiile în regiunile $G_S\alpha$, care inhibă selectiv activitatea GTPazei, fapt ce are ca rezultat stimularea constitutivă a căii de transmitere proteinkinază A-AMP ciclic. Asemenea mutaţii ale receptorului cuplat cu proteine $G_S\alpha$ poate cauza funcţii autonome în os (receptorul pentru hormonul paratiroidian), piele (receptorul pentru stimularea melanocitelor) şi diverse glande endocrine, inclusiv ovarul (receptorul pentru hormonul foliculo-stimulant), tiroida (receptorul pentru hormonul stimulant al tiroidei), adrenal (receptorul pentru hormonul adrenocorticotrop) şi glanda pituitară (receptorul pentru eliberarea de hormon de creştere). Leziunile scheletale se compun în mare parte din celule mezenchimale care nu se diferenţiază în osteoblaste, având ca rezultat formarea de os imperfect. În unele regiuni ale osului, celulele asemănătoare fibroblastelor dezvoltă caracteristici specifice osteoblastelor, adică produc matrice extracelulară care se organizează în ţesut osos. În unele arii pot apărea calcificări. În alte arii, celulele au caracteristici specifice condrocitelor şi produc matrice extracelulară asemănătoare cartilajului.

Manifestări clinice

Displazia fibroasă apare cu frecvenţă egală la ambele sexe, în timp ce MAS cu pubertate precoce este mai des întâlnită la fete (10:1). Forma monostotică este mai comună şi este de obicei diagnosticată la pacienţi cu vârste cuprinse între 20 şi 30 de ani, fără leziuni ale pielii asociate. Forma poliostotică se manifestă tipic la copii cu vârstă < 10 ani şi poate progresa cu vârsta. Boala cu debut precoce este în general mai severă. Leziunile pot deveni statice la pubertate şi pot progresa în timpul sarcinii sau în timpul folosirii terapiei cu estrogen. În forma poliostotică a displaziei fibroase cel mai comun întâlnite leziuni implică de obicei maxilarul şi alte oase cranio-faciale, coastele şi porţiunile metafizare sau diafizare ale femurului proximal sau ale tibiei. Leziunile osoase expansive pot crea durere, diformităţi, fracturi şi sindrom de compresie a nervilor. Degenerarea sarcomatoasă a oaselor faciale sau a femurului nu este frecventă (< 1%). Riscul de transformare malignă creşte odată cu iradierea, care s-a dovedit a fi un tratament ineficient. În cazuri rare, de pacienţi cu leziuni răspândite, pierdere renală de fosfaţi şi hipofosfatemie poate cauza rahitism sau osteomalacie. Hipofosfatemia poate fi cauzată de producţia de factor fosfaturic de către ţesutul fibros anormal.

Pacienţii cu MAS pot prezenta pete café-au-lait, care sunt leziuni plane, hiperpigmentate ale pielii, ce au margini neregulate („coasta din Maine"), spre deosebire de petele café-au-lait întâlnite în neurofibromatoză, ce au margini rotunjite („coasta Californiei"). Cea mai comună endocrinopatie întâlnită este pubertatea izosexuală pseudoprecoce la fete. Alte tulburări endocrine mai rar întâlnite includ tireotoxicoza, sindromul Cushing, acromegalia, hiperparatiroidismul, hiperprolactinemia şi pubertatea pseudoprecoce la băieţi.

Evaluarea radiologică

În oasele lungi, leziunile displazice fibroase sunt de obicei arii bine definite, radiotransparente, cu cortex subţire şi aspect de geam mat. Leziunile pot fi lobulate cu arii trabeculare de radiotransparenţă (Fig. 29-4). Implicarea oaselor faciale se prezintă de obicei sub forma unor leziuni radiodense, care pot crea o aparenţă leonină (osea leontiasis). Leziunile craniale expansive pot îngusta foramenurile şi pot cauza leziuni optice, slăbirea auzului şi alte manifestări ale sindromului de compresie de nerv cranial.

REZULTATE DE LABORATOR

Nivelul de ALP seric este crescut ocazional, dar nivelurile de calciu, hormon paratiroidian, 25-hidroxivitamina D şi 1,25-dihidroxivitamina D sunt normale. Pacienţii cu leziuni poliostotice extensive pot prezenta hipofosfatemie, hiperfosfaturie şi osteomalacie. Hipofosfatemia şi fosfaturia sunt direct legate de nivelurile de factor 23 de creştere al fibroblastului (FGF23). Markerii biochimici ai turn-overului osos pot fi ridicaţi.



FIGURA 29-4
Radiografia unui pacient de sex masculin în vârstă de 16 ani, cu fibrodisplazie a femurului proximal drept. Se observă multiplele leziuni chistice, inclusiv o leziune mare, transparentă în treimea medie, cu închistarea suprafeței interioare. Colul femural conține două leziuni chistice transparente.

TRATAMENT **Displazia fibroasă și sindromul McCune- Albright**

Vindecarea spontană a leziunilor nu are loc și nu există niciun tratament stabilit eficient. Ameliorarea durerilor osoase și rezoluția parțială sau completă a leziunilor radiologice au fost raportate după folosirea terapiei cu bifosfonați i.v. Stabilizarea chirurgicală este folosită pentru prevenția fracturilor patologice sau distrucția spațiilor intraarticulare și pentru a decompresa rădăcinile nervoase sau nervii cranieni și obstrucția sinusală.

ALTE DISPLAZII ALE OSULUI ȘI ALE CARTILAJULUI

PACHIDERMOPERIOSTOZ

Pachidermoperiostoza sau osteoartropatia hipertrofică (primară sau idiopatică) este o tulburare autozomal dominantă, caracterizată prin neoformarea de os periostal care implică extremitățile distale. Leziunile se prezintă sub forma unor încurbări digitale și hiperhidroza și îngroșarea pielii, mai ales a feței și a frunții. Schimbările apar de obicei în adolescență, progresează pe parcursul decadei următoare, iar apoi devin statice. În timpul fazei active, creșterea progresivă a mâinilor și a picioarelor produce impresia de membre asemănătoare labelor, ce poate fi interpretată greșit ca acromegalie. Mai pot apărea artralgii, pseudogută și mobilitate redusă. Această tulburare necesită diagnostic diferențial cu osteopatia hipertrofică secundară, care se dezvoltă în cadrul unor afectări pulmonare severe. Aceste două tulburări pot fi diferențiate prin radiografie digitală standard, la care se poate observa în cazul pachidermoperiostozei secundare neoformație osoasă periostală exuberantă și o suprafață lină și regulată. Prin contrast, în cazul osteopatiei hipertrofice primare întâlnim o suprafață periostală neregulată.

Nu există teste de diagnostic sangvine sau urinare. Fluidul sinovial nu prezintă profil inflamator. Nu există terapie specifică, deși o experiență limitată cu colchicină a sugerat unele beneficii în controlul artralgiilor.

OSTEOCONDRODISPLAZII

Acestea cuprind o serie de câteva sute de tulburări ereditare ale țesutului conjunctiv. Aceste anomalii primare ale cartilajului se manifestă ca perturbări în creșterea cartilajului și a osului. Sunt descrise în continuare condrodisplazii selectate ale plăcii de creștere.

Acondrodisplazia

Este o formă relativ comună de nanism cu membre scurte, care apare cu un interval de 1 la 15 000 până la 1 la 40 000 de nașteri. Tulburarea este determinată de o mutație a *FGFR3* (receptorul 3 pentru factorul de creștere al fibroblaștilor), care are ca rezultat o stare de câștig de funcție. Majoritatea cazurilor sunt mutații sporadice. Totuși, atunci când tulburarea apare în context familial, tiparul de dobândire este consecvent cu cel al tulburărilor autozomal dominante. Defectul primar este proliferarea anormală a condrocitelor la placa de creștere, ceea ce cauzează dezvoltarea anormală a oaselor lungi care devin scurte, dar proporționat de groase. Alte regiuni ale oaselor lungi sunt potențial neafectate. Tulburarea se manifestă prin prezența membrelor scurte (în mod particular porțiunile proximale), trunchi normal, cap mare, nas în șa și o lordoză lombară exagerată. Diformitățile spinale severe pot duce la compresia cordului. Forma homozigotă este mai severă decât forma sporadică și poate cauza moarte neonatală. Pseudoacondroplazia se aseamănă clinic cu acondrodisplazia, dar nu prezintă anomalii ale craniului.

Encondromatoza

Se mai numește *discondroplazie* sau *boala lui Ollier*; este de asemenea o tulburare a plăcii de creștere în care nu se resoarbe cartilajul primar. Osificarea cartilajului se produce normal, dar nu este resorbită normal, fapt ce duce la acumularea de cartilaj. Schimbările sunt mai marcate la capetele oaselor lungi, acolo unde ratele de creștere sunt cel mai ridicate. Dezvoltarea unor condrosarcoame este rară. Asocierea dintre encondromatoză și hemangioamele cavernoase ale pielii și ale țesutului moale este cunoscută sub numele de *sindrom Maffucci*. Atât boala lui Ollier, cât și sindromul Maffucci se asociază cu diverse malignități, inclusiv

cu tumorile de celule granuloase ale ovarului și gliomul cerebral.

Exostozele multiple

Se mai numesc *aclazii diafizare* sau *osteocondromatoze*; este o tulburare genetică care urmează un tipar autozomal dominant de ereditate. În această tulburare, ariile de creștere sunt strămutate, probabil crescând printr-un defect al pericondriumului. Leziunile încep prin invazia vasculară a ariilor cartilajului de creștere, ceea ce are ca rezultat un semn radiografic caracteristic, și anume o masă în directă comunicare cu cavitatea medulară a osului părinte. Cortexul subiacent este resorbit. Tulburarea este cauzată de o mutație inactivatoare a genelor *EXT1* și *EXT2*, ale căror produse reglează în mod normal procesarea proteinelor condrocitelor scheletale. Aceste produse ale genelor *EXT* cel mai probabil funcționează ca supresoare tumorale, iar mutația cu pierderea funcției are ca rezultat proliferarea anormală a ariilor cartilajului de creștere. Există leziuni solitare sau multiple în metafizele oaselor lungi. Deși sunt de obicei asimptomatice, leziunile pot interfera cu funcția tendoanelor și a articulațiilor sau pot comprima nervii periferici. Leziunile se opresc odată cu stoparea creșterii organismului, dar pot reapărea în timpul sarcinii. Există un risc mic de transformare malignă în condrosarcom.

OSIFICAREA ȘI CALCIFICAREA EXTRASCHELETALĂ (ECTOPICĂ)

Depozitarea de cristale de fosfat de calciu (calcificarea) sau formarea de os adevărat (osificarea) în țesutul moale non-osos poate avea loc prin trei mecanisme: (1) calcificarea metastatică din cauza concentrației anormale a produsului calciu x fosfat intracelular în lichidul extracelular; (2) calcificări distrofice din cauza depunerii minerale în țesutul mort sau alterat, în ciuda nivelurilor serice normale de calciu și fosfați; și (3) osificarea ectopică sau formarea de os adevărat. Tulburările care pot cauza calcificări sau osificări extrascheletale sunt listate în **Tabelul 29-2**.

CALCIFICAREA METASTATICĂ

Calcificarea țesutului moale poate complica bolile care se asociază cu hipercalcemie, hiperfosfatemie sau ambele. În plus, tratamentele cu fosfat sau vitamină D și administrarea de calciu în prezența hiperfosfatemiei ușoare, precum în timpul dializei, pot induce calcificări ectopice. Precipitarea fosfatului de calciu poate complica orice tulburare atunci când produsul calciu seric x fosfat este > 75. Depozitarea inițială de fosfat de calciu se face sub forma unor cristale mici, slab organizate, ceea ce duce la organizarea lor în cristale de hidroxiapatită. Calcificările apărute în stările de hipercalcemie cu niveluri normale sau scăzute de fosfați au predilecție pentru rinichi, plămâni și mucoasa gastrică.

TABELUL 29-2

TULBURĂRI ȘI CIRCUMSTANȚE ASOCIATE CU CALCIFICĂRI ȘI OSIFICĂRI ECTOPICE

Calcificări metastatice	Calcificarea distrofică
Stările de hipercalcemie	Afecțiuni inflamatorii
Hiperparatiroidismul primar	Sclerodermia
Sarcoidoza	Dermatomiozita
Intoxicația cu vitamină D	Lupus eritematos sistemic
Sindromul lapte-alcalin	Induse de traumatism
Insuficiența renală	Osificarea ectopică
Hiperfosfatemia	Miozita osificantă
Calcinoza tumorală	Post-intervenție chirurgicală
Hiperparatiroidismul secundar	Arsuri
Pseudohiperparatiroidismul	Injurie neurologică
Insuficiența renală	Alte traumatisme
Hemodializa	Fibrodisplazia osificantă progresivă
Liza celulară după chimioterapie	
Terapia cu vitamina D și fosfat	

Hiperfosfatemia cu nivel normal sau scăzut de calciu poate promova calcificări ale țesutului moale cu predilecție pentru rinichi și artere. Dezechilibrul dintre calciu și fosfat întâlnit în insuficiența renală și hemodializă este o cauză comună de calcificare (ectopică) a țesutului moale.

CALCINOZA TUMORALĂ

Este o boală genetică rară, caracterizată de mase de calcificări metastatice ale țesutului moale în jurul articulațiilor mari, cel mai adesea umeri, șold și glezne. Calcinoza tumorală diferă de alte tulburări prin faptul că masele periarticulare conțin cristale de hidroxiapatită sau complexe amorfe de calciu fosfat, în timp ce în fibrodisplazia osificantă progresivă (a se vedea mai departe în acest capitol) se formează os adevărat în țesutul moale. Aproximativ o treime dintre cazurile de calcinoză tumorală au agregare familială, autozomal recesivă și dominantă. Tulburarea se asociază și cu o anomalie de grade variabile a dentiției, marcată de rădăcini scurte, bulboase; calcificare a pulpei; și depozite circulare de dentină radiculară. Defectul primar responsabil pentru calcificările metastatice pare a fi hiperfosfatemia rezultată în urma creșterii capacității tubulare renale de reabsorbție a fosfatului filtrat. Calcificările spontane de țesut moale sunt legate de nivelul ridicat de fosfat seric, care, împreună cu un nivel normal de calciu, exced concentrația produsului de 75.

Toți pacienții nord-americani la care s-a raportat această tulburare au fost afro-americani. Tulburarea se manifestă de obicei în copilărie și își urmează cursul de-a lungul vieții pacientului. Masele calcificate sunt de obicei nedureroase și cresc cu rate variabile, uneori devenind mari și voluminoase. Aceste mase sunt de obicei localizate în apropierea

marilor articulații, dar rămân extracapsulare. În mod normal nu limitează mișcările articulare, cu excepția cazurilor în care masele devin foarte mari. Complicațiile includ compresia structurilor neurale și ulcerațiile tegumentului supraiacent cu supurația de fluid cretos și risc secundar de suprainfecție. Depozitele mici nedetectabile pe radiografia standard pot fi detectate folosind scanarea osoasă cu ^{99m}Tc. Cele mai comune elemente de laborator sunt hiperfosfatemia și nivelul seric ridicat de 1,25-dihidroxivitamina D. Nivelurile serice de calciu, hormon paratiroidian și ALP sunt de obicei normale. Funcția renală este de obicei normală. Excreția urinară de fosfat și calciu este scăzută, iar balanțele de calciu și fosfat sunt pozitive. Poate exista și o formă dobândită a acestei tulburări în condiții de hiperfosfatemie, precum hemodializă asociată cu hiperparatiroidism secundar, hipoparatiroidism, pseudohipoparatiroidism și liză masivă celulară după chimioterapia folosită în leucemii. Traumatismele țesutului, dobândite în urma mișcărilor articulare, pot contribui la calcificările periarticulare. Calcifierile metastatice sunt întâlnite și în tulburări precum sarcoidoză, intoxicația cu vitamină D, sindromul lapte-alcalin; totuși, depozitele minerale sunt mai probabil să apară în organe transportoare de protoni precum rinichi, plămâni, mucoasă gastrică, în care alcaloza medie este generată de pompele de protoni.

TRATAMENT **Calcinoza tumorală**

S-a obținut succes terapeutic prin excizia chirurgicală a maselor calcifiate subcutanate, ce nu au tendința la recidivă dacă toată masa a fost îndepărtată. Reducerea fosforului seric prin restricția cronică de fosfat poate fi obținută prin scăderea prin dietă a aportului de fosfor sau în combinație cu chelatori orali de fosfor. Adăugarea agenților fosfaturici precum acetazolamidă poate fi folositoare. Experiența limitată în folosirea acțiunii fosfaturice a calcitoninei merită testare.

CALCIFIEREA DISTROFICĂ

Calcificarea posttraumatică poate apărea în condițiile unor niveluri serice normale de calciu și fosfat și a produșilor cu solubilitatea normală la ioni. Mineralul depozitat este fie sub formă de calciu fosfat amorfic, fie de cristale de hidroxiapatită. Calcificările de țesut moale care complică tulburările de țesut conjunctiv, precum sclerodermia, dermatomiozita și lupusul eritematos sistemic, pot interesa arii localizate ale pielii sau țesut subcunat și se cunoaște sub numele de *calcinoză circumscrisă*. Depozitele minerale în arii mai adânci ale țesutului, inclusiv arii periarticulare, se numesc *calcinoză universală*.

OSIFICAREA ECTOPICĂ

Formarea de os adevărat extrascheletal, care începe în arii de fasceită după o intervenție chirurgicală, un traumatism, o arsură sau o injurie neurologică este cunoscută sub numele de *miozită osificantă*. Osul format este lamelar sau trabecular, cu osteoblaste și osteoclaste normale, care conduc activ remodelarea. Pot fi prezente sistemele haversiene bine dezvoltate și elemente de măduvă. O a doua cauză de formare de țesut ectopic osos apare într-o afecțiune moștenită, *fibrodisplazia osificantă progresivă*.

FIBRODISPLAZIA OSIFICANTĂ PROGRESIVĂ

Se mai numește și *miozita osificantă progresivă;* este o afecțiune autozomal dominantă rară, caracterizată de diformități congenitale ale mâinilor și ale picioarelor și tumefacții episodice ale țesutului moale, care se osifică. Formarea ectopică de țesut osos se întâlnește în fascii, tendoane, ligamente și țesut conjunctiv în musculatura voluntară. Uneori se dezvoltă indurații dure, gumoase, precipitate de traumatisme, în țesutul moale și se calcifică gradual. Eventual, se formează os heterotopic în ariile de traumatism ale țesutului moale. Morbiditatea este rezultatul interferenței dintre osul heterotopic și mișcările și funcția normală ale mușchilor și ale altor țesuturi moi. Mortalitatea este de obicei corelată cu boala pulmonară restrictivă cauzată de inabilitatea pieptului să se expandeze. Testele de laborator nu sunt remarcabile.

Nu există nicio terapie medicală eficientă. Bifosfonații, glucocorticoizii și o dietă săracă în calciu s-au dovedit ineficiente în încetinirea progresului osificării. Excizia chirurgicală a osului ectopic nu este recomandată, din cauza faptului că traumatismul cauzat de intervenție poate precipita formarea de os heterotopic în arii noi. Complicațiile dentare, inclusiv blocarea maxilarului, pot interveni în timpul injecției anestezicului local. Astfel, se impune evaluarea CT a mandibulei pentru descoperirea precoce de arii de țesut moale osificat, înainte să poată fi evaluate de radiografia standard.

ANEXĂ

VALORI DE LABORATOR DE IMPORTANȚĂ CLINICĂ

Alexander Kratz ■ Michael A. Pesce ■ Robert C. Basner ■ Andrew J. Einstein

Acest capitol conține tabele cu valori de referință pentru teste de laborator, substanțe de analiză și teste funcționale speciale. Există o varietate de factori care pot influența aceste valori, de exemplu populația studiată, durata și modul de transport al probei, metodele și instrumentarul de laborator, și chiar tipul de recipient în care se colectează proba. Valorile de referință sau „normale" date în această anexă sunt uneori diferite de ale altor laboratoare; de aceea, ele trebuie să fie utilizate doar ca orientare generală. Ori de câte ori este posibil, se vor folosi datele de referință oferite de laboratorul care execută analiza respectivă. Valorile de laborator din această anexă sunt pentru adulți. În cazul copiilor, aceste valori pot varia semnificativ.

Pentru această anexă, autorii au ținut cont de faptul că Sistemul Internațional de Unități (SI, système international d'unités) se folosește în majoritatea țărilor și în unele reviste medicale. Cu toate acestea, laboratoarele clinice continuă să utilizeze unitățile de măsură „tradiționale" sau convenționale. De aceea, în această anexă sunt folosite ambele sisteme de măsură. Acest sistem dublu este folosit și în text cu excepția: (1) acelor cazuri în care numerele sunt aceleași, dar se schimbă doar terminologia (mmol/L pentru meq/L sau UI/L pentru mUI/mL), când se utilizează SI de unități; (2) majorității presiunilor (de exemplu, presiunea sangvină, a lichidului cefalorahidian), când se utilizează unități convenționale (mmHg, mmH_2O). În toate celelalte cazuri din text, unitățile din SI sunt urmate de cele tradiționale între paranteze.

VALORI DE REFERINȚĂ PENTRU TESTELE DE LABORATOR

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Activitatea ADAMTS13	P	≥ 0,67	> 67%
Activitatea inhibitor ADAMTS13	P	Nu se aplică	≤ 0,4 U
Agregare plachetară	PIP	Neaplicabilă	> 65% agregare ca răspuns la adenozin-difosfat, epinefrină, colagen, ristocetină și acid arahidonic
Anticorpi ADAMTS13	P	Nu se aplică	≤ 18 U
Analiza factorului XIII	P	Nu se aplică	Prezent
Anticorpi antifosfolipidici			
anticorpi anticardiolipinici	Ser		
IgG		0-15 unități arbitrare	0-15 GPL
IgM		0-15 unități arbitrare	0-15 MPL

(*Continuare pe pagina următoare*)

TABELUL 1 *(CONTINUARE)*

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
procedură de neutralizare a plachetelor sangvine	P	Negativ	Negativ
PTT-LA (anticoagulant lupic)	P	Negativ	Negativ
venin de viperă diluat	P	Negativ	Negativ
Antigenul (factor VIII: antigen R) factorului von Willebrand	P		
grupa sangvină 0		0,75 medie din normal	75% medie din normal
grupa sangvină A		1,05 medie din normal	105% medie din normal
grupa sangvină AB		1,25 medie din normal	125%
grupa sangvină B		1,15 medie din normal	115%
Antiplasmina alfa$_2$	P	0,87-1,55	87-155%
Antitrombină III	P		
antigenică		220-390 mg/L	22-39 mg/L
funcțională		0,7-1,30 mg/L	70-130 %
Cofactorul ristocetină (factorul funcțional von Willebrand)	P		
grupa sangvină 0		0,75 medie din normal	75% medie din normal
grupa sangvină A		1,05 medie din normal	105% medie din normal
grupa sangvină AB		1,25 medie din normal	125%
grupa sangvină B		1,15 medie din normal	115%
Concentrația eritrocitară medie de hemoglobină (MCHC)	S	323–359 g/L	32,3–35,9 g/dL
Conținutul de hemoglobină al eritrocitelor	S	> 26 pg/celulă	>26 pg/celulă
Criofibrinogen	P	Negativ	Negativ
Cristale în lichidul articular	LA	Nu se aplică	Nu se văd cristale
D-Dimer	S	0.22–0.74 µg/mL	0.22–0.74 µg/mL
Electroforeza hemoglobinei	S		
Alte hemoglobine (în afară de hemoglobina A, A$_2$ sau F)		Absente	Absente
Hemoglobină F 0–2.0%		0–0,02	0–0,02
Hemoglobina A		0,95–0,98	95–98%
Hemoglobina A$_2$		0,015–0,031	1,5–3,1%
Eozinofile totale	S	150-300 x 10^6/L	150-300/mm^3
Eritrocite - durata de viață	S		
marcate cu crom, timp de înjumătățire ($t_{1/2}$)		25-35 de zile	25–35 de zile
normal		120 de zile	120 de zile
Evaluarea anti-Xa (evaluarea heparinei)	P		
Danaparoid		0,5–0,8 kUI/L	0,5–0,8 UI/mL
heparină cu greutate moleculară mică		0,5-1,0 kUI/L	0,5–1,0 UI/mL
heparină nefracționată		0,3-0,7 kUI/L	0,3-0,7 UI/L
Evaluarea factorului inhibitor	P	< 0,5 unități Bethesda	< 0,5 unități Bethesda
Factor II, protrombină	P	0,50–1,50	50–150%
Factor IX	P	0,50–1,50	50–150%
Factor V	P	0,50–1,50	50–150%
Factor VII	P	0,50–1,50	50–150%
Factor VIII	P	0,50–1,50	50–150%
Factor X	P	0,50–1,50	50–150%
Factor XI	P	0,50–1,50	50–150%
Factor XII	P	0,50–1,50	50–150%
Fibrinogen	P	2,33–4,96 g/L	233–496 mg/dL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 1 *(CONTINUARE)*

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Fragilitatea osmotică a eritrocitelor	S		
direct		0,0035–0,0045	0,35–0,45%
index		0,0030–0,0065	0,30–0,65%
Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (eritrocitară)	S	< 2 400 s	< 40 min
Hematocrit	S		
bărbat adult		0,388–0,464	38,8–46,4
femeie adultă		0,354–0,444	35,4–44,4
Hemoglobina eritrocitară medie a reticulocitelor (CH)	S	24–36 pg	24–36 pg
Hemoglobină			
plasmă	P	6–50 mg/L	0,6–5,0 mg/dL
sânge integral	S		
bărbat adult		133–162 g/L	13,3–16,2 g/dL
femeie adultă		120–158 g/L	12,0–15.8 g/dL
Hemoglobină eritrocitară medie (MCH)	S	26,7–31,9 pg/celulă	26,7–31,9 pg/celulă
Hemoleucogramă			
bazofile		0,0–0,02	0–2%
eozinofile		0,0–0,6	0–6%
fagocite		0,0–0,05	0–5%
limfocite		0,20–0,50	20–50%
monocite		0,04–0,08	4–8%
neutrofile		0,40–0,70	40–70%
Hemoliza sucrozei	S	< 0,1	< 10%
Inhibitorul activatorului de plasminogen 1	P	4–43 µg/L	4–43 ng/mL
Interval de distribuție eritrocitară	S	< 0,145	< 14,5%
Leucocite			
fosfataza alcalină (LAP)	S	0,2–1,6 µkat/L	13–100 µkat/L
număr (WBC)	S	3,54–9,06 x 10^9/L	3,54–9,06 x 10^3/mm^3
Mucină în lichidul articular	LA	Absent	Prezent doar tipul 1 de mucină
Multimerii factorului von Willebrand	P	Distribuție normală	Distribuție normală
Mutația genică G20210A a protrombinei	S	Nu se aplică	Nu este prezentă
Număr de eozinofile	S	150–300/ µL	150–300/ µL
Număr de eritrocite	S		
bărbat adult		4,30–5,60 x 10^{12}/L	4,30–5,60 x 10^6/mm^3
femeie adultă		4,00–5,20 x 10^{12}/L	4,00–5,20 x 10^6/mm^3
Numărul de plachete sangvine	S	165–415 x 10^9/L	165–415 x 10^3/mm^3
Numărul de reticulocite	S		
bărbat adult		0,008-0,023 eritrocite	0,8-2,3 eritrocite
femeie adultă		0,008-0,020 eritrocite	0,8-2,0 eritrocite
Plachete sangvine, volum mediu	S	6,4–11 fL	6,4-11,0 µm3
Plasminogen	P		
antigen		84–140 mg/L	8,4–14,0 mg/dL
funcțional		0,70–1,30	70–130%
Prekalikreină, măsurare	P	0,50–1,5	50–150%
Prekalikreină, screening	P		Nu se detectează deficiența
Produși de degradare ai fibrinogenului	P	0-1 mg/L	0-1 µg/L
Proteina C	P		
funcțional		0,70–1,30	70–130%
antigen total		0,70–1,40	70–140%

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 1 *(CONTINUARE)*

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Proteina S	P		
antigen liber		0,70-140	70-140%
antigen total		0,70–1,40	70–140%
funcțional		0,65–1,40	65–140%
Protoporfirine, eritrocite libere	S	0,28–0,64 μmol/L de celule roșii	16-36 μg/dL de celule roșii
Receptor de transferină	P, ser	9,6-29,6 nmol/L	9,6-29,6 nmol/L
Retracția cheagului	P	0,50–1,00/2 h	50–100%/2 h
Rezistența la proteina C activată (factorul V Leiden)	P	Nu este aplicabil	Raport > 2,1
Test de autohemoliză	S	0,004–0,045	0,4–4,50%
Test de autohemoliză cu glucoză	S	0,003–0,007	0,3–0,7%
Testul celulelor în țintă	S	Negativ	Negativ
Testul Ham (ser acid)	S	Negativ	Negativ
Timp de coagulare activat	S	70-180 s	70-180 secunde
Timp de liză a euglobinei	P	7 200–14 400 s	120–240 min
Timp de sângerare (adult)	S	< 7,1 min	< 7,1 min
Timpul de protrombină	P	12,7–15,4 s	12,7–15,4 s
Timpul de reptilază	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Timpul de trombină	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Timpul parțial de tromboplastină, activat	P	26,3–39,4 s	26,3–39,4 s
Trombocitopenia cu anticorpi heparin-indusă	P	Negativ	Negativ
Vâscozitate			
plasmă	P	1,7-2,1	1,7-2,1
ser	Ser	1,4-1,8	1,4-1,8
Viteza de sedimentare a eritrocitelor	S		
bărbați:		0–15 mm/h	0–15 mm/h
femei:		0–20 mm/h	0–20 mm/h
Volum eritrocitar mediu (MVC)	S	79–93.3 fL	79-93,3 μm^3
Volum plachetar mediu (MPC)	S	9.00–12.95 fL	9.00–12.95 μm^3

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasma; PIP, plasma îmbogățită cu plachete; S, sânge integral.

TABELUL 2

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
11-Deoxicortizol (adult) (compusul S) (8:00 A.M.)	Ser	0,34–4,56 nmol/L	12–158 ng/dL
17-cetosteroizi	U	0,003–0,012 g/d	3–12 mg/d
17-Hidroxiprogesteron (adult)	Ser		
- bărbat		0,15–7,5 mol/L	5–250 ng/dL
- femeie			
- faza foliculară		0,45–2,1 nmol/L	15–70 ng/dL
- faza luteală		1,05–8,7 nmol/L	35–290 ng/dL
5'Nucleotidază	S	0,00–0,19 μkat/L	0–11 U/L
β-Hidroxibutirat	P	0–290 μmol/L	0–3 mg/dL
Acetoacetat	P	49–294 μmol/L	0,5–3,0 mg/dL
Acid 5-hidroindolacetic [5-HIAA]	U	10,5–36,6 μmol/d	2–7 mg/d
Acid uric	Ser		
- bărbat		0,18–0,41 μmol/L	3,1–7,0 mg/dL
- femeie		0,15–0,33 μmol/L	2,5–5,6 mg/dL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2 *(CONTINUARE)*

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acid vanililmandelic	U, 24 de ore	< 30 µmol/d	< 6 mg/d
Acizi grași, liberi (neesterificați)	P	< 0,1–0,6 mmol/L	< 2,8–16,8 mg/dL
Adrenocorticotropină (ACTH)	P	1,3–16,7 pmol/L	6,0–76,0 pg/mL
Alaninaminotransferază (AST, SGPT)	Ser	0,12–0,70 µkat/L	7–41 U/L
Albumină	Ser		
- barbați		40–50 g/L	4,0–5,0 g/dL
- femei		41–53 g/L	4,1–5,3 g/dL
Aldolază	Ser	26–138 nkat/L	1,5–8,1 U/L
Aldosteron (adult)			
în clinostatism, dietă hiposodată	Ser, P		De 2–5 ori mai mare ca valoarea din dieta sodică normală
	U	6,38–58,25 nmol/d	2,3–21,0 µg/24 ore
în clinostatism, dietă sodică normală	Ser, P	55–250 pmol/L	209 ng/dL
în ortostatism, dietă sodică normală	Ser, P		De 2–5 ori mai mare ca valoarea în clinostatism
Alfa$_1$ antitripsină	S	1,0–2,0 g/L	100–200 mg/dL
Alfafetoproteina (adult)	S		
Bărbați		0,81–3,1 nmol/L	23–89 ng/dL
Femei			
premenopauză		0,91–7,5 nmol/L	26–214 ng/dL
postmenopauză		0,46–2,9 nmol/L	13–82 ng/dL
Amilază (metoda dependentă)	S	0,34–1,6 µkat/L	20–96 U/L
Amoniu, ca NH_3	P	11–35 µmol/L	19–60 µg/dL
Androstendion (adult)	S	1,75–8,73 nmol/L	50–250 ng/dL
Antigen carcinoembrionic (CEA)	Ser		
fumători	Ser	0,0–5,0 µg/L	0,0–5,0 ng/mL
nefumători		0,0–3,0 µg/L	0,0–3,0 ng/mL
Antigen specific de prostată (PSA)	Ser		
PSA liber; la bărbați cu vârsta 45-75 de ani, cu valori ale PSA între 4 și 20 µg/mL	Ser	>0,25 asociat cu hiperplazia benignă de prostată	>0,25% asociat cu hiperplazia benignă de prostată
Bărbat			
< 40 de ani		0,0–2,0 µg/L	0,0–2,0 ng/mL
> 40 de ani		0,0–4,0 µg/L	0,0–4,0 ng/mL
Apo B/Apo A-1 (raport)		0,35–0,98	0,35–0,98
Apolipoproteina A-1	S	0,94–1,78 g/dL	94–178 mg/dL
Apolipoproteina B	S	0,55–1,40 g/L	40–140 mg/dL
Aspartat aminotransferază	Ser	0,20–0,65 µkat/L	12–38 U/L
Autoanticorpi			
anticorpi antiadrenalieni	Ser	Neaplicabil	Negativ la diluție 1:10
anticorpi anti-celule parietale	Ser	Neaplicabil	Negativ la 1:20
anticorpi antigranulocite	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-Jo-1	Ser	≤ 29 AU/mL	≤ 29 AU/mL
anticorpi anti-La	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi antimembrană bazală glomerulară	Ser		
calitativ		Negativ	Negativ
cantitativ		< 5 kU/L	< 5 U/mL
anticorpi antimitocondriali	Ser	Neaplicabil	< 20 U

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2 *(CONTINUARE)*

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
anticorpi anti-mușchi neted	Ser	Neaplicabil	< 1,0 U
anticorpi antinucleari	Ser	Neaplicabil	Negativ la 1:40
anticorpi antiplachete sangvine	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-RNP	Ser	Neaplicabil	< 1,0 U
anticorpi anti-Ro	Ser	Neaplicabil	Negativ
anticorpi anti-Scl 70	Ser	Neaplicabil	< 1,0 U
anticorpi anti-Smith	Ser	Neaplicabil	< 1,0 U
anticorpi anti-tiroglobulină	Ser	< 40 kUI/L U	< 40 UI/mL
anticorpi anti-tiroidieni	Ser	< 0,4 kUI/L	< 0,3 UI/mL
anti-dublu helix ADN (nativ)	Ser	< 25 U I/L	< 25 UI/L
autoanticorpi citoplasmatici antineutrofilici (C-ANCA)	Ser		
calitativ		Negativ	Negativ
cantitativ (anticorpi pentru proteinaza 3)		< 2,8 kU/L	< 2,8 U/mL
autoanticorpi perinucleari antineutrofilici (P-ANCA)	Ser		
calitativ		Negativ	Negativ
cantitativ (anticorpi pentru mieloperoxidază)		< 1,4 kU/L	< 1,4 kU/L
Beta$_2$-microglobulină			
	Ser	< 2,7 mg/L	< 0,27 mg/dL
	U	< 120 µg/d	< 120 µg/zi
Bilirubină	Ser		
directă		1,7–6,8 µmol/L	0,1–0,4 mg/dL
indirectă		3,4–15,2 µmol/L	0,2–0,9 mg/dL
totală		5,1–22 µmol/L	0,3–1,3 mg/dL
CA 125	Ser	0–35 kU/L	0–35 U/mL
CA 15-3	Ser	0–34 kU/L	0–34 U/mL
CA 19-9	Ser	0–37 kU/L	0–37 U/mL
CA 27-29	Ser	0–40 kU/L	0–40 U/mL
Calcitonină	Ser		
bărbat		0–7,5 ng/L	0–7,5 pg/mL
femeie		0–5,1 ng/L	0–5,1 pg/mL
Calciu	Ser	2,2–2,6 mmol/L	8,7–10,2 mg/dL
Calciu ionizat	S	1,12–1,32 mmol/L	4,5–5,3 mg/dL
Capacitatea de legare a fierului	Ser	45–73 µmol/L	251–406 µg/dL
Carboxihemoglobină (conținutul în monoxid de carbon)	S		
debutul simptomelor		0,15–0,20	15–20%
fumători		0,04–0,09	4–9%
nefumători		0–0,04	0–4%
pierderea stării de conștiență și deces		> 0,50	> 50%
Ceruloplasmină	Ser	250–630 mg/L	25–63 mg/dL
Cetone (acetone)	Ser, U	Negativ	Negativ
Cistatina C	S	0,5–1,0 mg/L	0,5–1,0 mg/L
Clor	Ser	102–109 mmol/L	102–109 mEq/L
Colesterol (vezi Tabelul 5)			
Colinesterază	Ser	5–12 kU/L	5–12 U/mL
Complement			
C3	Ser	0,83–1,77 g/L	83–177 mg/dL
C4	Ser	0,16–0,47 g/L	16–47 mg/dL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2 *(CONTINUARE)*

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
complement total	Ser	60-144 unități CAE	60-144 unități CAE
Coproporfirine (tipurile I și III)	U	150–470 µmol/d	100–300 µg/d
Cortizol	Ser		
12-8 P.M.		138–414 nmol/L	5–15 µg/dL
8 P.M.- 8 A.M.		0–276 nmol/L	0–10 µg/dL
à jeun, 8 A.M.-12		138–690 nmol/L	5–25 µg/dL
Cortizol liber	U	55–193 nmol/24 h	20–70 µg /24 h
Creatinină	Ser		
bărbați		53–106 µmol/L	0,6–1,2 ng/mL
femei		44–80 µmol/L	0,5–0,9 ng/mL
Creatinkinază (total)	Ser		
bărbați		0,87–5,0 µkat/L	51–294 U/L
femei		0,66–4,0 µkat/L	39–238 U/L
Creatinkinază-MB	Ser		
fracție din activitatea totală (prin electroforeză)		0,0–0,04	0,0–4,0%
masă		0,0–5,5 µg/L	0,0–5,5 ng/mL
Crioproteine	Ser	Neaplicabil	Nu se detectează
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Nu se văd cristale
Cromogranina A	Ser	0–50 µg/L	0,50 ng/mL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (adult)	Ser		
bărbați		6,2–43,4 nmol/L	180–1 250 ng/dL
femei		4,5–34,0 nmol/L	130–980 ng/dL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) sulfat	Ser		
bărbați (adulți)		100–6 190 µg/L	10–619 µg/dL
femei (adulte, postmenopauză)		300–2 600 µg/L	30–260 µg/dL
femei (adulte, premenopauză)		120–5 350 µg/L	12–535 µg/dL
Deoxicorticosteron (DOC) (adult)	Ser	61–576 nmol/L	2–19 ng/dL
Dihidrotestosteron	P, ser		
bărbați		1.03–2.92 nmol/L	30–85 ng/dL
femei		0.14–0.76 nmol/L	4–22 ng/dL
Dioxid de carbon (TCO_2), conținut	P (nivelul mării)	22–30 mmol/L	22–30 meq/L
Dopamină	P	0–130 pmol/L	0–20 pg/mL
Dopamină	U	425–2 610 nmol/d	65–400 µg/d
Echivalent colagen osos (BCE)			
Echivalent colagen osos (BCE)			
Electroforeza proteinelor serice	Ser	Nu se aplică	Pattern normal
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	S	0,15–1,1 µkat/L	9–67 U/L
Epinefrină	P		
în clinostatism (30 de minute)		< 273 pmol/L	< 50 pg/mL
în ortostatism (30 de minute)		< 491pmol/L	< 90 pg/mL
în poziție șezând		< 328 pmol/L	< 60 pg/mL
Eritropoietină	Ser	4–27 U/L	4–27 U/L
Estradiol	P, ser		
bărbați		74 pmol/L	< 20 pg/mL
femei			
Menstruație			
faza foliculară		74–532 pmol/L	< 20–145 pg/mL
faza luteală		74–885 pmol/L	< 20–241 pg/mL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2 (CONTINUARE)

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
mijlocul ciclului		411–1626 pmol/L	112–443 pg/mL
Postmenopauză		217 pmol/L	< 59 pg/mL
Estronă	P, ser		
bărbați		55–240 pmol/L	15–65 pg/mL
femei			
Menstruație			
faza foliculară		55–555 pmol/L	15–150 pg/mL
faza luteală		55–740 pmol/L	15–200 pg/mL
Postmenopauză		55–204 pmol/L	15–55 pg/mL
Factor reumatoid	Ser	< 15 kUI/L	< 15 kUI/L
Feritină	S		
bărbați		29–248 µg/L	29–248 ng/mL
femei		10–150 µg/L	10–150 ng/mL
Fier	Ser	7–25 µmol/L	41–141 µg/dL
Fosfataza, alcalină	Ser	0,56–1,63 µkat/L	33–96 U/L
Fosfor anorganic	Ser	0,81–1,4 mmol/L	2,5–4,3 mg/dL
Fructozamină	Ser	< 285 µmol/L	< 285 µmol/L
Gamma glutamiltransferază	Ser	0,15–0,99 µkat/L	9–58 U/L
Gap anionic	S	7–16 mmol/L	7–16 mmol/L
Gastrină	Ser	< 100 ng/L	< 100 pg/mL
Gaze sangvine arteriale			
$[HCO_3^-]$		22–30 mmol/L	22–30 meq/L
P_{CO2}		4,3–6,0 kPa	32–45 mmHg
pH		7,35–7,45	7,35–7,45
PO_2		9,6–13, 8 kPa	72–104 mmHg
Globulina de legare a hormonilor sexuali (adult)	Ser		
bărbat		11–80 nmol/L	11–80 nmol/L
femeie		30–135 nmol/L	30–135 nmol/L
Globulina de legare a tiroxinei	Ser	13–30 mg/L	1,3–3,0 mg/dL
Glucagon	P	40–130 ng/L	40–130 pg/mL
Glucoză (à jeun)	P		
		> 7,0 mmol/L	> 125 mg/dL
normal		4,2–6,1 mmol/L	75–110 mg/dL
toleranță la glucoză afectată		6,2–6,9 mmol/L	111–125 mg/dL
Glucoză, 2 ore postprandial	P	3,9–6,7 mmol/L	70–120 mg/dL
Gonadotropină corionică umană (hCG)	Ser		
10–14 săptămâni postconcepție		18 300–137 000 UI/L	18 300–137 000 mUI/mL
1–2 săptămâni postconcepție		9–130 UI/L	9–130 mUI/mL
2–3 săptămâni postconcepție		75–2 600 UI/L	75–2 600 mUI/mL
3–4 săptămâni postconcepție		850–20 800 UI/L	850–20 800 mUI/mL
4–5 săptămâni postconcepție		4 000–100 200 UI/L	4 000–100 200 mUI/mL
5–10 săptămâni postconcepție		11 500–289 000 UI/L	11 500–289 000 mUI/mL
sarcină absentă		< 5 UI/L	< 5 mUI/mL
trimestrul al doilea		1 400–53 000 UI/L	1 400–53 000 mUI/mL
trimestrul al treilea		940–60 000 UI/L	940–60 000 mUI/mL
Hemoglobina AIc	S	0,04–0,06 fracția Hb	4,0–6,0%
Hidroxiprolină	U, 24 h	38–500 µmol/d	38–500 µmol/d
Homocisteină	P	4,4–10,8 µmol/L	4,4–10,8 µmol/L

(Continuare pe pagina următoare)



TABELUL 2 *(CONTINUARE)*

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Hormon de creștere	Ser	0–5 µg/L	0–5 ng/mL
Hormon paratiroidian	Ser	8–51 ng/L	8–51 npg/mL
Hormonul de stimulare foliculară (FSH)	Ser, P		
femei			
Menstruație			
faza foliculară		3,0–20,0 UI/L	3,0–20,0 mUI/mL
faza luteală		1,0–12,0 UI/L	1,0–12,0 mUI/mL
faza ovulatorie		9,0–26,0 UI/L	9,0–26,0 mUI/mL
Postmenopauză		18,0–153,0 UI/L	18,0–153,0 mUI/mL
bărbați		1,0–12,0 UI/L	1,0–12,0 mUI/mL
Hormonul de stimulare tiroidiană	Ser	0,34–4,25 mUI/L	0,34–4,25 µUI/L
Hormonul luteinizant (LH)	Ser, P		
bărbat		2,0–12,0 U/L	2,0–12,0 U/L
femeie			
ciclul menstrual			
		2,0–15,0 U/L	2,0–15,0 U/L
		0,6–19,0 U/L	0,6–19,0 U/L
		22,0–105,0 U/L	22,0–105,0 U/L
postmenopauză		16,0–64,0 U/L	16,0–64,0 U/L
Imunofixare	Ser	Neaplicabil	Nu se detectează fagocite
Imunoglobuline (adult)			
IgA	Ser	0,70–3,50 g/L	70–350 mg/dL
IgD	Ser	0–140 mg/L	0–14 mg/dL
IgE	Ser	24–430 µg/L	10–179 UI/mL
IgG	Ser	7,0–17,0 g/L	700–1 700 mg/dL
IgG_1	Ser	2,7–17,4 g/L	270–1 740 mg/dL
IgG_2	Ser	0,3–6,3 g/L	30–630 mg/dL
IgG_3	Ser	0,13–3,2 g/L	13–320 mg/dL
IgG_4	Ser	0,11–6,2 g/L	11–620 mg/dL
IgM	Ser, P	0,50–3,0 g/L	50–300 mg/dL
Indexul tiroxinei (liberă)	Ser	6,7–10,9	6,7–10,9
Insulină	P, ser	14,35–143,5 pmol/L	2–20 µU/mL
Izoenzimele lactat dehidrogenazei	Ser		
fracțiunea 1 (din total)		0,14–0,26	14–26%
fracțiunea 2		0,29–0,39	29–39%
fracțiunea 3		0,20–0,25	20–25%
fracțiunea 4		0,08–0,16	8–16%
fracțiunea 5		0,06–0,16	6–16%
Lactat	P, arterial	0,5–1,6 mmol/L	4,5–14,4 mg/dL
	P, venos	0,5–2,2 mmol/L	4,5–19,8 mg/dL
Lactat dehidrogenaza	Ser	2,0–3,8 µkat/L	115–221 U/L
Lipaza (metodă dependentă)	Ser	0,51–0,73 µkat/L	3–43 U/L
Lipide: vezi Tabelul 5			
Lipoproteina (a)	Ser	0–300 mg/L	0–30 mg/dL
Lipoproteine cu densitate înaltă (HDL) (vezi Tabelul 5)			
Lipoproteine cu densitate joasă (LDL) (vezi Tabelul 5)			
Magneziu	Ser	0,62–0,95 mmol/L	1,5–2,3 mg/dL
Metanefrină	U	30–211 mmol/mol creatinină	53–367 µg/g creatinină

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2 *(CONTINUARE)*

BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Metanefrină	P	< 0,5 nmol/L	< 100 pg/mL
Methemoglobină	S	0,0–0,01	0–1%
Microalbumine urinare	U		
în urina spontană		0,0–0,03 g/g creatinină	0,0–0,03 μg/mg creatinină
urina pe 24 de ore		0,0–0,03 g/d	0–30 mg/24 h
Mioglobină	S		
bărbați		20–71 μg/L	20–71 μg/L
femei		25–58 μg /L	25–58 μg /L
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Este prezent doar tipul I de mucină
Norepinefrină	P		
în clinostatism (30 de minute)		650–2 423 pmol/L	110–410 pg/mL
în ortostatism (30 de minute)		739–4 137 pmol/L	125–700 pg/mL
în poziție șezând		709–4 019 pmol/L	120–680 pg/mL
Norepinefrină	U	89–473 nmol/d	15–80 μg/d
N-telopeptid (cross linked), NTx	Ser		
femei, premenopauză		6,2–19,0 nmol BCE	6,2–19,0 nmol BCE
bărbați		5,4–24,2 nmol BCE	5,4–24,2 nmol BCE
NT-Pro BNP	Ser, P	<125 ng/L < 75 de ani <450 ng/L > 75 de ani	<125 pg/mL < 75 de ani <450 pg/mL >75 de ani
Osmolalitate	P	275–295 mOsmol/kg H_2O	275–295 mOsmol/kg H_2O
Osteocalcin	Ser	11–50 μg/L	11–50 ng/mL
Oxigen – procent de saturație (nivelul mării)	S		
arterial		0,94–1,0	94–100%
venos (braț)		0,60–0,85	60–85%
Oxigen conținut	S		
arterial (nivelul mării)		17–21	17–21 vol%
venos (nivelul mării)		10–16	10–16 vol%
Peptidul C (adult)	Ser	0,2–1,19 nmol/L	0,8–3,5 ng/mL
Peptidul natriuretic tip B (BNP)	P	În funcție de vârstă și sex: < 100 ng/L	În funcție de vârstă și sex: < 100 pg/L
Piruvat	P	40–130 μmol/L	0,35–1,14 mg/dL
Polipeptidul intestinal vasoactiv	P	0–60 ng/L	0–60 pg/L
Porfobilinogen		Absent	Absent
Potasiu	Ser	3,5–5 mmol/L	3,5–5 mEq/L
Prealbumină	Ser	170–340 mg/L	17–34 mg/dL
Progesteron	Ser, P		
bărbat		< 3,18 nmol/L	< 1,0 ng/mL
femeie			
folicular		< 3,18 nmol/L	< 1,0 ng/mL
mediu luteal		9,54–63,6 nmol/L	3–20 ng/mL
Prolactină	Ser	53–360 mg/L	2,5–17 ng/mL
Proteina C-reactivă	Ser	< 10 mg/L	< 10 mg/L
Proteină inhibitor-esterază-C_1	Ser	210–390 mg/L	21–39 mg/dL
Proteine Bence-Jones, ser	Ser	Neaplicabil	Nu se detectează
Proteine Bence-Jones, urină, calitativ	U	Neaplicabil	Nu se detectează în 50x urină concentrată
Proteine Bence-Jones, ser, cantitativ	S		
kappa		3,3–19.4 mg/L	0,33–1,94 mg/dL

(Continuare pe pagina următoare)



BIOCHIMIE CLINICĂ ȘI IMUNOLOGIE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI INTERNAȚIONALE	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
lambda		5,7–26,3 mg/L	0,57–2,63 mg/dL
Proteine totale	Ser	67–86 g/L	6,7–, g/dL
Proteinograma	Ser		
albumine		35–55 g/L	3,5–5,5 g/dL (50–60%)
alfa$_1$		2–4 g/L	0,2–0,4 g/dL (4,2–7,2%)
alfa$_2$		5–9 g/L	0,5–0,9 g/dL (6,8–12%)
beta		6–11 g/L	0,6–1,1 g/dL (9,3–15%)
gamma		7–17 g/L	0,7–1,7 g/dL (13–23%)
globuline		20–35 g/L	2,0–3,5 g/dL (40–50%)
Saturația de fier	S	0,16–0,35	16–35%
Serotonină	S	0,28–1,14 µmol/L	50–200 ng/mL
Sodiu	Ser	136–146 mmol/L	136–146 mEq/L
Somatomedin-C (IGF-1) (adult)	Ser		
16 ani		226–903 µg/L	226–903 ng/mL
17 ani		193–731 µg/L	193–731 ng/mL
18 ani		163–584 µg/L	163–584 ng/mL
19 ani		141–483 µg/L	141–483 ng/mL
20 ani		127–424 µg/L	127–424 ng/mL
21–25 de ani		116–358 µg/L	116–358 ng/mL
26–30 de ani		117–329 µg/L	117–329 ng/mL
31–35 de ani		115–307 µg/L	115–307 ng/mL
36–40 de ani		119–204 µg/L	119–204 ng/mL
41–45 de ani		101–267 µg/L	101–267 ng/mL
46–50 de ani		94–252 µg/L	94–252 ng/mL
51–55 de ani		87–238 µg/L	87–238 ng/mL
56–60 de ani		81–225 µg/L	81–225 ng/mL
61–65 de ani		75–212 µg/L	75–212 ng/mL
66–70 de ani		69–200 µg/L	69–200 ng/mL
71–75 de ani		64–188 µg/L	64–188 ng/mL
76–80 de ani		59–177 µg/L	59–177 ng/mL
81–85 de ani		55–166 µg/L	55–166 ng/mL
Somatostatină	P	< 25 ng/L	< 25 pg/L
Testosteron liber, adult	Ser		
bărbați		312–1041 pmol/L	1,3–31,8 pg/mL
femei		10,4–1041 pmol/L	0,7–1,24 pg/mL
Testosteron total	Ser		
bărbați		9,36–37,10 nmol/L	270–1070 ng/dL
femei		0,21–2,98 nmol/L	6–86 ng/L
Tiroglobulină	Ser	0,5–53 µg/L	0,5–53 ng/L
Tiroxina, liberă (fT4)	Ser	10,3–21,9 pmol/L	0,8–1,7 ng/dL
Tiroxina, totală (T4)	Ser	70–151 nmol/L	5,4–11,7 µg/dL
Transferină	Ser	2,0–4,0 g/L	200–400 mg/dL
Trigliceride (vezi Tabelul 5)	Ser	0,34–2,26 mmol/L	30–200 mg/dL
Triiodtironină, liberă (fT$_3$)	Ser	3,7–6,5 pmol/L	2,4–4,2 pg/mL
Triiodtironină, totală (T$_3$)	Ser	1,2–2,1 nmol/L	77–135 ng/dL
Troponina I	Ser		
populația normală 99%		0–0,04 µg/L	0–0,04 µg/mL
Troponina T	Ser		
populația normală 99%		0,0–0,1 µg/L	0,0–0,1 ng/mL
Uree	Ser	2,5–7,1 mmol/L	7–20 mg/dL
Zinc protoporfirină	S	0–400 µg/L	0–40 µg/dL

Abrevieri: P = plasma; S = sânge integral; U = urină; LA = lichid articular





TABELUL 3

MONITORIZARE TERAPEUTICĂ ȘI TOXICOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR

MEDICAMENT	NIVEL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acetaminofen	66–199 µmol/L	10–30 µg/mL	> 1320 µmol/L	> 200 µg/mL
Acid valproic	346–693 µmol/L	50–100 µg/mL	> 693 µmol/L	> 100 µg/mL
Amfetamină	150–220 nmol/L	20–30 ng/mL	> 1 500 nmol/L	> 200 ng/mL
Amikacină				
maxim	34–51 µmol/L	20–30 µg/mL	> 60 µmol/L	> 35 µg/mL
minim	0–17 µmol/L	0–10 µg/mL	> 17 µmol/L	> 10 µg/mL
Amitriptilină/nortriptilină (total)	430–900 nmol/L	120–250 ng/mL	> 1 800 nmol/L	> 500 ng/mL
Bromură	9,4–18,8 mmol/L	Epilepsie: 75–150 mg/dL	> 18,8 mmol/L	> 150 mg/dL: toxicitate gravă
toxicitate ușoară			6,4–18,8 mmol/L	51–150 mg/dL
toxicitate severă			> 18,8 mmol/L	> 150 mg/dL
letal			> 37,5 mmol/L	> 300 mg/dL
Carbamazepină	17–42 µmol/L	4–10 µg/mL	85 µmol/L	> 20 µg/mL
Chinidină	6,2–15,4 µmol/L	2,0–5,0 µg/mL	> 19 µmol/L	> 6 µg/mL
Ciclosporină				
Transplant cardiac				
> 12 luni	83–125 nmol/L	100–150 ng/mL	> 125 nmol/L	> 150 ng/mL
0-6 luni	208–291 nmol/L	250–350 ng/mL	> 291 nmol/L	> 350 ng/mL
6-12 luni după transplant	125–208 nmol/L	150–250 ng/ml	> 208 nmol/L	> 250 ng/mL
Transplant de ficat				
menținere	83–166 nmol/L	100–200 ng/mL	> 166 nmol/L	> 200 ng/mL
inițiere	208–291 nmol/L	250–350 ng/mL	> 291 nmol/L	> 350 ng/mL
Transplant de plămâni				
0-6 luni	250–374 nmol/L	300–450 ng/mL	> 374 nmol/L	> 450 ng/mL
Transplant renal				
> 12 luni	83–125 nmol/L	100–150 ng/mL	> 125 nmol/L	> 150 ng/mL
0-6 luni	208–312 nmol/L	250–375 ng/mL	> 312 nmol/L	> 375 ng/mL
6-12 luni după transplant	166–250 nmol/L	200–300 ng/mL	> 250 nmol/L	> 300 ng/mL
Clonazepam	32–240 nmol/L	10–75 ng/mL	> 320 nmol/L	> 100 ng/mL
Cloramfenicol				
maxim	31–62 µmol/L	10–20 µg/mL	> 77 µmol/L	> 25 µg/mL
minim	15–31 µmol/L	5–10 µg/mL	> 46 µmol/L	> 15 µg/mL
Clordiazepoxid	1,7–10 µmol/L	0,5–3,0 µg/mL	> 17 µmol/L	> 5,0 µg/mL
Clozapine	0,6–2,1 µmol/L	200–700 ng/mL	> 3,7 µmol/L	> 1 200 ng/mL
Cocaină			> 3,3 µmol/L	> 1,0 µg/mL
Codeină	43–110 nmol/mL	13–33 ng/mL	> 3 700 nmol/mL	> 1 100 ng/mL (letal)
Cofeină	25,8–103 µmol/L	5–20 µg/mL	> 206 µmol/L	> 40 µg/mL
Desipramină	375–1130 nmol/L	100–300 ng/mL	> 1880 nmol/L	> 500 ng/mL
Diazepam (și metaboliți)				
Diazepam	0,7–3,5 µmol/L	0,2–1,0 µg/mL	> 7,0 µmol/L	> 2,0 µg/mL
Nordiazepam	0,4–6,6 µmol/L	0,1–1,8 µg/mL	> 9,2 µmol/L	> 2,5 µg/mL
Digoxin	0,64–2,6 nmol/L	0,5–2,0 ng/mL	> 3,1 nmol/L	> 2,4 ng/mL
Disopiramidă	5,3–14,7 µmol/L	2–5 µg/mL	> 20,6 µmol/L	> 7 µg/mL
Doxepină și nordoxepină				
Doxepină	0,36–0,98 µmol/L	101–274 ng/mL	> 1,8 µmol/L	> 503 ng/mL
Nordoxepină	0,38–1,04 µmol/L	106–291 ng/mL	> 1,9 µmol/L	> 531 ng/mL
Etanol				
Expunere acută			> 54 mmol/L	> 250 mg/dL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 3 *(CONTINUARE)*

MONITORIZARE TERAPEUTICĂ ȘI TOXICOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR

MEDICAMENT	NIVEL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Limită legală			≥17 mmol/L	≥80 mg/dL
Modificări de comportament			> 4,3 mmol/L	> 20 mg/dL
Etilen glicol				
letal			> 20 mmol/L	> 120 mg/dL
toxic			> 2 mmol/L	> 12 mg/dL
Etosuximid	280–700 µmol/L	40–100 µg/mL	> 700 µmol/L	> 100 µg/mL
Everolimus	3,13–8,35 nmol/L	3–8 ng/mL	> 12,5 nmol/L	> 12 ng/mL
Fenitoină	40–79 µmol/L	10–20 µg/mL	> 118 µmol/L	> 30 µg/mL
Fenitoină, liberă	4,0–7,9 µg/mL	1–2 µg/mL	> 13,9 µg/mL	> 3,5 µg/mL
% liber	0,08–0,14	8–14%		
Fenobarbital	65–172 µmol/L	15–40 µg/mL	> 215 µmol/L	> 50 µg/mL
Flecainidă	0,5–2,4 µmol/L	0,2–1,0 µg/mL	> 3,6 µmol/L	> 1,5 µg/mL
Gentamicină				
maxim	10–21 µmol/mL	5–10 µg/mL	> 25 µmol/mL	> 12 µg/mL
minim	0–4,2 µmol/mL	0–2 µg/mL	> 4,2 µmol/mL	> 2 µg/mL
Heroină (diacetil morfină)			> 700 µmol/L	> 200 ng/mL (ca morfină)
Ibuprofen	49–243 µmol/L	10–50 µg/mL	> 0,97 µgmol/L	> 200 µg/mL
Imipramină (și metaboliți)				
desimipramină	375–1130 nmol/L	100–300 ng/mL	> 1 880 nmol/L	> 500 ng/mL
imipramină + desimipramină	563–1130 nmol/L	150–300 ng/mL	> 1 880 nmol/L	Ø 500 ng/mL
Lamotrigină	11,7–54,7 µmol/L	3–14 µg/mL	> 58,7 µmol/L	> 15 µg/mL
Lidocaină	5,1–21,3 µmol/L	1,5–5,0 µg/mL	> 38,4 µmol/L	> 9,0 µg/mL
Litiu	0,5–1,3 mEq/L	0,5–1,3 mEq/L	> 2 mmol/L	> 2 mEq/L
Metadonă	1,3–3,2 µmol/L	0,3–1,0 µg/mL	> 6,5 µmol/L	> 2 µg/mL
Metamfetamină	0,07–0,34 µmol/L	0,01–0,05 µg/mL	> 3,35 µmol/L	> 0,5µg/mL
Metanol			> 6 mmol/L	> 20 mg/dL
Metotrexat				
doză înaltă (24 de ore)	< 5,0 µmol/L	< 5,0 µmol/L	> 5,0 µmol/L	> 5,0 µmol/L
doză înaltă (48 de ore)	< 0,50 µmol/L	< 0,50 µmol/L	> 0,50 µmol/L	> 0,50 µmol/L
doză înaltă (72 de ore)	< 0,10 µmol/L	< 0,10 µmol/L	> 0,10 µmol/L	> 0,10 µmol/L
doză mică	0,01–0,1 µmol/L	0,01–0,1 µmol/L	> 0,1 µmol/L	> 0,1 µmol/L
Morfină	232–286 µmol/L	65–80 ng/mL	> 720 µmol/L	> 200 ng/mL
Nitroprusiat (ca tiocianat)	103–499 µmol/L	6–29 µg/mL	860 µmol/L	> 50 µg/mL
Nortriptilină	190–569 nmol/L	50–150 ng/mL	> 1 900 nmol/L	> 500 ng/mL
Primidonă și metaboliți				
fenobarbital	65–172 µmol/L	15–40 µg/mL	> 215 µmol/L	> 50 µg/mL
primidonă	23–55 µmol/L	5–12 µg/mL	> 69 µmol/L	> 15 µg/mL
Procainamidă				
NAPA (N-acetilprocainamidă)	22–72 µmol/L	6–120 µg/mL	> 126 µmol/L	> 35 µg/mL
procainamidă	17–42 µmol/L	4–10 µg/mL	> 51 µmol/L	> 12 µg/mL
Salicilați	145–2 100 µmol/L	2–29 mg/dL	> 2 172 µmol/L	> 30 mg/dL
Sirolimus (nivel minim)				
transplant renal	4,4–15,4 nmol/L	4–14 ng/mL	> 16 nmol/L	> 15 ng/mL
Tacrolimus (FK506) (minim)				
Ficat și rinichi				
menținere	6–12 nmol/L	5–10ng/mL	> 25 nmol/L	> 20 ng/mL
inițiere	12–19 nmol/L	10–15 ng/mL	> 25 nmol/L	> 20 ng/mL

(Continuare pe pagina următoare)

TABELUL 3 *(CONTINUARE)*

MONITORIZARE TERAPEUTICĂ ȘI TOXICOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR

MEDICAMENT	NIVEL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Inimă				
menținere	6–12 nmol/L	5–10 ng/mL		
inițiere	19–25 nmol/L	15–20 ng/mL		
3-6 luni posttransplant	12–19 nmol/L	10–15 ng/mL		
Teofilină	56–111 µg/mL	10–20 µg/mL	> 168 µg/mL	> 30 µg/mL
Tiocianat				
după perfuzia cu nitroprusiat	103–499 µmol/L	6–29 µg/mL	860 µmol/L	> 50 µg/mL
fumător	52–206 µmol/L	3–12 µg/mL		
nefumător	17–69 µmol/L	1–4 µg/mL		
Tobramicină				
maxim	11–22 µg/L	5–10 µg/mL	> 26 µg/L	> 12 µg/mL
minim	0–4,3 µg/L	0–2 µg/mL	> 4,3 µg/L	> 2 µg/mL
Vancomicină				
maxim	14–28 µgmol/L	20–40 µg/mL	> 55 µmol/L	> 80 µg/mL
minim	3,5–10,4 µmol/L	5–15 µg/mL	> 14 µmol/L	> 20 µg/mL

TABELUL 4

VITAMINE ȘI OLIGOELEMENTE MINERALE

SPECIMEN	ANALIZAT	INTERVALUL DE REFERINȚĂ	
		UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acid folic	Eritrocite	340–1020 nmoli/L celule	150–450 ng/ml celule
Acid folic	Ser	12,2–40,8 nmoli/L	5,4–18 ng/mL
Aluminiu	Ser	< 0,2 µmol/L	< 5,41 µg/L
Arsenic	S	0,03–0,31 µmol/L	2–23 µg/L
Cadmiu	S	< 44,5 nmol/L	< 5,0 mg/L
Coenzima Q10 (ubichinonă)	P	433–1532 µg/L	433–1532 µg/L
Beta-caroten	Ser	0,07–1,43 µmol/L	4–77 µg/dL
Cupru	Ser	11–22 µmol/L	7–140 µg/dL
Acid folic	Eritrocite	340–1020 nmol/L celule	150–450 ng/ml celule
Acid folic	Ser	12,3–40,8 nmoli/L	5,4–18 ng/ml
Mercur	S	3,0–294 nmol/L	0,6–59 µg/L
Plumb (adulți)	Ser	< 0,5 µmol/L	< 10 µg/L
Seleniu	Ser	0,8–2,0 µmol/L	63–160 µg/L
Vitamina A	Ser	0,7–3,5 µmol/L	20–100 µg/dL
Vitamina B_1 (tiamină)	Ser	0–75 nmol/L	0–2 µg/dL
Vitamina B_2 (riboflavină)	Ser	106–638 nmol/L	4–24 µg/dL
Vitamina B_6	P	20–121 nmol/L	5–30 ng/mL
Vitamina B_{12}	Ser	206–735 pmol/L	279–996 pg/mL
Vitamina C (acidul ascorbic)	Ser	23–57 µmol/L	0,4–1,0 mg/dL
Vitamina D_3, 1,25-dihidroxi, total	Ser, P	36–180 pmol/L	15–75 pg/mL
Vitamina D_3, 25-hidroxi, total	P	75–250 nmol/L	30–100 ng/mL
Vitamina E	Ser	12–42 µmol/L	5–18 µg/L
Vitamina K	Ser	0,29–2,64 nmol/L	0,13–1,19 ng/mL
Zinc	Ser	11,5–18,4 µmol/L	75–120 µg/dL

Abrevieri: P = plasma; S = sânge integral; U = urină.

TABELUL 5

CLASIFICAREA LDL-COLESTEROLULUI, A HDL-COLESTEROLULUI ȘI A COLESTEROLULUI TOTAL

LDL-colesterol	
< 70 mg/dL	Opțiune terapeutică pentru pacienți cu risc foarte înalt
< 100 mg/dL	Optim
100–129 mg/dL	Aproape optim
130–159 mg/dL	Crescut la limită
160–189 mg/dL	Crescut
≥ 190 mg/dL	Foarte crescut
Colesterol total	
<200 mg/dL	De dorit
200–239 mg/dL	Crescut la limită
≥240 mg/dL	Crescut
HDL-colesterol	
<40 mg/dL	Scăzut
≥60 mg/dL	Crescut

Abrevieri: LDL, low-density lipoprotein = lipoproteine cu densitate scăzută; HDL, high-density lipoprotein = lipoproteine cu densitate crescută.
Sursă: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 285:2486, 2001; and Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines: SM Grundy et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Circulation 110:227, 2004.

MULȚUMIRI

Mulțumim cu adâncă recunoștință dr. Daniel J. Finck, Patrick M. Sluss, James L. Januzzi și Kent B. Lewandrowski pentru contribuția lor la acest capitol din edițiile anterioare ale lucrării Harrison's Principles of Internal Medicine. Ne exprimăm, de asemenea, recunoștința noastră față de dr. Amudha Palanisamy și dr. Scott Fink pentru revizuirea atentă a tabelelor și pentru sugestiile extrem de utile.

RECAPITULARE ȘI AUTOEVALUARE[a]

Charles Wiener ■ Cynthia D. Brown ■ Anna R. Hemnes

ÎNTREBĂRI

INDICAȚII: alegeți răspunsul **cel mai bun** la fiecare întrebare.

1. Următoarele puncte reprezintă exemple de feedback negativ hipotalamo-hipofizar, CU EXCEPȚIA:

   A. Cortizolului pe axa CRH-ACTH.
   B. Steroizilor gonadali pe axa GnRH-LH/FSH.
   C. IGF-1 pe axa hormon de eliberare a hormonului de creștere (GHRH)-GH.
   D. Axei renină-angiotensină-aldosteron.
   E. Hormonilor tiroidieni pe axa TRH-TSH.

2. Disfuncția endocrină poate fi împărțită în hipofuncție și hiperfuncție glandulară sau rezistență hormonală. Care dintre următoarele boli este cauzată de rezistența hormonală?

   A. Boala Graves.
   B. Tiroidita Hashimoto.
   C. Feocromocitom.
   D. Sindromul Sheehan.
   E. Diabet zaharat de tip 2.

3. Secreția hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH) stimulează în mod normal eliberarea hormonului luteinizant (LH) și a hormonului foliculo-stimulant (FSH) care promovează producția și eliberarea de testosteron și estrogen. Ce mecanism explică cel mai bine modul în care agoniștii hormonului eliberator de gonadotropină cu acțiune de lungă durată (de exemplu, leuprolid) scad nivelul de testosteron în tratamentul cancerului de prostată?

   A. Agoniștii de GnRH promovează, de asemenea, și producția de globulină ce leagă hormonii sexuali, ceea ce descrește disponibilitatea testosteronului.
   B. Bucla de feedback negativ dintre GnRH și LH/FSH.
   C. Sensibilitatea LH și FSH de a pulsa frecvența GnRH.
   D. Translocarea receptorului nuclear citoplasmatic în nucleu cu acțiune constitutivă asupra GnRH.

4. Receptorul pentru mineralocorticoizi din tubulul renal este responsabil de retenția de sodiu și pierderea potasiului care apar în stările cu exces de mineralocorticoizi, precum tumorile secretante de aldosteron. Cu toate acestea, stările cu exces de glucocorticoizi (de exemplu, sindromul Cushing) se pot caracteriza prin retenție de sodiu și hipokaliemie. Ce caracteristici ale căilor mineralocorticoizi-glucocorticoizi explică acest lucru?

   A. Afinitate mai mare a receptorului de mineralocorticoid pentru glucocorticoid.
   B. Suprasaturarea căilor de degradare a glucocorticoizilor în starea de exces al acestora.
   C. Situsuri similare, dar distincte, de legare a ADN-ului produc același efect metabolic.
   D. Implicarea proteinelor de legare a mineralocorticoizilor în starea de exces glucocorticoidic.

5. Următorii hormoni sunt produși de hipofiza anterioară, CU EXCEPȚIA:

   A. Hormonului adrenocorticotrop.
   B. Hormonului de creștere.
   C. Oxitocinei.
   D. Prolactinei.
   E. Hormonului de stimulare a tiroidei.

6. O femeie în vârstă de 22 de ani, sănătoasă, naște natural la termen. La o zi postpartum acuză tulburări vizuale și cefalee severă. La două ore după aceste acuze este găsită non-responsivă și sever hipotensivă. Este intubată și i se aplică ventilație mecanică. Tensiunea ei arterială este 68/28 mmHg, frecvența cardiacă este regulată la 148 de bătăi/minut, iar saturația oxigenului este de 95% pe FiO_2 0,40. La examenul obiectiv nu se decelează nimic remarcabil. La examenul de laborator găsim o glicemie de 49 mg/dL, un hematocrit normal și un număr normal de celule albe. Care dintre următoarele are cele mai multe șanse să-i inverseze hipotensiunea arterială?

[a] Întrebările și răspunsurile au fost luate din Wiener C. și colab. (ed.). *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review*, ed. 18. New York: McGraw-Hill, 2012.

A. Alfa drotrecogin activat.
B. Hidrocortizonul.
C. Piperacilina/tazobactamul.
D. T_4.
E. Transfuzia de eritrocite compactate.

7. Un bărbat în vârstă de 45 de ani raportează medicului de familie că soția sa a remarcat înăsprirea expresiei faciale de-a lungul mai multor ani. În plus, el acuză un libidou scăzut și un nivel scăzut de energie. La examenul obiectiv se decelează boselură frontală și creșterea dimensiunilor mâinilor. La RMN se confirmă existența unei mase hipofizare. Care dintre următoarele teste de screening ar trebui efectuate pentru diagnosticul formațiunii depistate?

A. Cortizol liber urinar pe 24 de ore.
B. Evaluarea ACTH-ului.
C. Nivelul hormonului de creștere.
D. Nivelul seric al IGF-1.
E. Nivelul seric al prolactinei.

8. Următoarele sunt cauze de hiperprolactinemie, CU EXCEPȚIA:

A. Cirozei.
B. Hirsutismului.
C. Stimulării mamare.
D. Abuzului de opioide.
E. Chistului Rathke.

9. O femeie în vârstă de 28 de ani se prezintă la medic acuzând amenoree instalată de un an. Acuză galactoree ușoară și cefalee. Deși este activă sexual, un test urinar de sarcină este negativ. Nivelul prolactinei serice este ridicat și este diagnosticată cu prolactinom microscopic. Care dintre următoarele reprezintă țelul primar al terapiei cu bromocriptină pentru afecțiunea pacientei?

A. Controlul hiperprolactinemiei.
B. Reducerea dimensiunilor tumorii.
C. Rezoluția galactoreei.
D. Restabilirea menstruației și a fertilității.
E. Toate cele de mai sus.

10. Un bărbat în vârstă de 58 de ani este supus unui traumatism cranio-cerebral sever și dezvoltă insuficiență hipofizară. După recuperare, este plasat sub terapie cu hormoni tiroidieni, testosteron, glucocorticoizi și vasopresină. La o vizită de rutină își întreabă medicul despre potențiala deficiență de hormon de creștere. Următoarele sunt semne sau simptome ale deficienței de hormon de creștere, CU EXCEPȚIA:

A. Profilului lipidic anormal.
B. Aterosclerozei.
C. Densității minerale a osului crescute.
D. Raportului șold/talie crescut.
E. Disfuncției ventriculare stângi.

11. Un bărbat în vârstă de 75 de ani se prezintă cu obezitate abdominală, miopatie proximală și hiperpigmentare a pielii. La evaluarea de laborator se decelează alcaloză metabolică hipokaliemică. Se suspectează sindromul Cushing. Care dintre următoarele afirmații cu privire la acest sindrom este adevărată?

A. Nivelul bazal al ACTH-ului este probabil să fie scăzut.
B. Hormonul circulant eliberator al corticotropinei este probabil să fie ridicat.
C. Un RMN al hipofizei va vizualiza orice tumoră secretantă de ACTH.
D. Efectuarea de urgență a unei biopsii a sinusului petros inferior este indicată.
E. Un nivel seric al potasiului mai mic de 3,3 mmol/L este sugestiv pentru producția ectopică de ACTH.

12. O studentă în vârstă de 23 de ani este urmărită în serviciul de sănătate al colegiului pentru managementul panhipopituitarismului după rezecția unui craniofaringiom în copilărie. Ea raportează complianță moderată la medicație, dar se simte bine în general. Se evaluează TSH-ul și este sub nivelul necesar pentru detectare. Care dintre următoarele este cea mai bună acțiune?

A. Descreșterea dozei de levotiroxină la jumătate față de doza actuală.
B. Nu se recurge la nicio metodă.
C. RMN cerebral.
D. Scintigrafie tiroidiană.

13. O femeie în vârstă de 23 de ani se prezintă la clinică acuzând luni de creștere în greutate, fatigabilitate, amenoree și înrăutățirea acneei. Nu poate identifica precis când au debutat simptomele, dar raportează faptul că fără vreo schimbare a dietei a luat 12,3 kg în greutate în ultimele 6 luni. Este amenoreică de mai multe luni. La examenul obiectiv se decelează obezitate abdominală cu striuri violacee bilaterale în ambele flancuri. Se suspectează sindromul Cushing. Care dintre următoarele teste ar trebui efectuat pentru confirmarea diagnosticului?

A. Cortizol liber urinar pe 24 de ore.
B. ACTH.
C. Nivelul de hormon eliberator de corticotropină (CRH) la 8 dimineața.
D. Biopsie de sinus petros inferior.
E. Testul de supresie la 1 mg de dexametazonă de-a lungul nopții.

14. O pacientă a vizitat camera de gardă acum o săptămână, acuzând cefalee. S-a efectuat un RMN cerebral care nu a găsit cauza simptomelor, dar în raportul final se menționează faptul că pacienta a fost externată din departamentul de urgențe cu condiția să se adreseze medicului curant. Cefaleea ei a fost rezolvată, iar pacienta nu mai acuză un alt simptom, cu toate acestea, se întoarce o zi mai târziu foarte îngrijorată de ceea ce s-a putut decela la RMN. Care ar trebui să fie următorul pas în managementul acestei paciente?

A. Diagnosticarea ei cu panhipopituitarism subclinic și inițierea terapiei de substituție hormonală cu doză mică.
B. Reasigurarea pacientei și urmărirea testelor de laborator.
C. Reasigurarea pacientei și o reevaluare RMN în 6 luni.
D. Poate fi vorba de o tumoră malignă decelată timpuriu – se recomandă CT/tomografie cu emisie de pozitron a întregului corp.
E. Ceea ce s-a decelat la RMN este cel mai probabil un adenom benign - a se trimite la neurochirurgie pentru rezecție.

15. O femeie în vârstă de 31 de ani este internată după o apendicectomie ca urmare a apendicitei acute. Operația nu a prezentat complicații, dar postoperator pacienta prezintă urinare abundentă (6 L/zi) și se plânge de sete severă. În a treia zi postoperator ureea și creatinina sunt ridicate. La anamneză aceasta raportează o istorie lungă de sete severă și ocazional episoade de enurezis pe care nu le-a menționat din cauza jenei. În afară de contraceptive orale nu mai ia niciun fel de medicație și nu raportează un istoric semnificativ. Care dintre următoarele este cel mai bun pas pentru confirmarea diagnosticului?

A. Volumul și densitatea urinară pe 24 de ore.
B. Osmolaritatea plasmatică à jeun.
C. Testul deprivării de lichide.
D. RMN cerebral.
D. Nivelul ADH-ului plasmatic.

16. Un bărbat în vârstă de 63 de ani este internat în spital pentru începerea chimioterapiei pentru leucemie acută mielomonocitică (AML-M4). Este afebril și s-a simțit bine în afara fatigabilității și a echimozelor. La examenul obiectiv se decelează semne vitale normale și nimic altceva în afară de trei noduli subcutanați de dimensiunea 1- × 2-cm, ce fuseseră dovediți anterior a fi metastaze cutanate ale AML-M4. În noaptea internării, soția cere asistență pentru că starea mintală a soțului este alterată. El este confuz și somnolent. Se observă că există patru pisoare pline cu urină lângă patul acestuia. Soția raportează faptul că în ultimele 6 ore a urinat frecvent și a băut apă constant. Cu toate acestea, în ultima oră, în ciuda urinării frecvente, nu a mai putut bea apă din cauza somnolenței. La examenul de laborator se decelează un număr de 400 de neutrofile, 35 000 de trombocite și un nivel de sodiu seric de 155. Care dintre următoarele terapii trebuie administrată imediat?

A. Acid retinoic *trans* (ATRA).
B. Desmopresin.
C. Hidroclorotiazidă.
D. Hidrocortizon.
E. Litiu.

17. Care dintre următoarele este cea mai comună cauză de deficiență mintală care poate fi prevenită în lume?

A. Boala beriberi.
B. Cretinismul.
C. Deficiența de folat.
D. Scorbutul.
E. Deficiența de vitamină A.

18. Care dintre următoarele proteine este sursa primară de legare a T_4 în plasmă?

A. Albumina.
B. Gama-globulinele.
C. Transtiretina.
D. Peroxidaza tiroidiană.
E. Globulina care leagă tiroxina.

19. Următoarele se asociază cu un nivel crescut al T_4 în plasmă și cu un nivel normal de T_4 liber, CU EXCEPȚIA:

A. Cirozei.
B. Sarcinii.
C. Sindromului bolii eutiroidiene.
D. Hipertiroxinemiei disalbuminemice familiale.
E. Excesului familial de globulină care leagă hormonii tiroidieni.

20. Care dintre următoarele este cea mai comună cauză de hipotiroidism în lume?

A. Boala Graves.
B. Tiroidita Hashimoto.
C. Hipotiroidismul iatrogen.
D. Deficiența de iod.
E. Expunerea la radiații.

21. O femeie în vârstă de 75 de ani este diagnosticată cu hipotiroidism. Ea suferă de boală arterială coronariană

de mult timp și se întreabă de potențialele consecințe ale noului diagnostic asupra sistemului cardiovascular. Care dintre următoarele afirmații legate de interacțiunea dintre hipotiroidism și sistemul cardiovascular este adevarată?

A. Contractilitatea miocardică crește în hipotiroidism.
B. Întâlnim un volum-bătaie redus în hipotiroidism.
C. Pericardita exsudativă este o manifestare rară a hipotiroidismului.
D. Rezistența periferică scade în hipotiroidism și poate fi însoțită de hipotensiune arterială.
E. Fluxul sangvin este divagat către piele în hipotiroidism.

22. O mamă în vârstă de 38 de ani se prezintă la medicul de familie acuzând fatigabilitate. Ea simte că nivelul energiei sale a fost scăzut în ultimele 3 luni. Înainte de asta era sănătoasă și nu urma niciun tratament. Ea raportează faptul că a luat 5 kg în greutate și suferă de constipație severă, pentru care a luat mai multe laxative. Nivelul TSH-ului este ridicat la 25 mU/L. T_4 liber este scăzut. Se întreabă de ce suferă de hipotiroidism. Care dintre următoarele teste are cele mai multe șanse de a identifica etiologia?

A. Anticorpi antitiroglobulină.
B. Anticorpi antitiroid peroxidază.
C. Scanarea cu iod radioactiv.
D. Nivelul tiroglobulinei serice.
E. Ecografie tiroidiană.

23. O femeie în vârstă de 54 de ani care suferă de hipotiroidism este văzută de medicul generalist pentru evaluarea de rutină. Ea raportează fatigabilitate și uneori constipație. De la ultima vizită, comorbiditățile asociate, care includ hipercolesterolemia și hipertensiunea arterială sistemică, sunt stabile. A fost diagnosticată cu fibrom uterin și a început recent terapia cu fier. Medicația pe care o ia include levotiroxina, atorvastatin și hidroclorotiazida. Se verifică valoarea TSH și este crescută la 15 mU/L. Care dintre următoarele este cea mai probabilă cauză a nivelului ridicat de TSH?

A. Boala celiacă.
B. Cancer de colon.
C. Necomplianța la medicație.
D. Absorbția scăzută a levotiroxinei din cauza sulfatului de fier.
E. Adenom hipofizar secretant de TSH.

24. O femeie în vârstă de 87 de ani este internată în unitatea de terapie intensivă cu un nivel scăzut al stării de conștiență, hipotermie, bradicardie sinusală, hipotensiune arterială și hipoglicemie. Înaintea acestui episod era sănătoasă, cu excepția hipotiroidismului și a hipertensiunii sistemice. Familia a verificat recent starea ei și a observat că a renunțat la medicație din cauza dificultăților financiare. La examenul obiectiv, examenul microscopic al urinei sau radiografia toracică nu există niciun semn de infecție. La examenul de laborator se decelează hiponatremie ușoară și o glicemie de 48. Nivelul TSH-ului este peste 100 mU/L. Următoarele afirmații cu privire la starea pacientei sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. Încălzirea externă este o caracteristică importantă a terapiei la pacienții cu o temperatură mai mare de 34°C (93,2°F).
B. Ar trebui evitate soluțiile intravenoase hipotonice.
C. Glucocorticozii i.v. ar trebui administrați împreună cu levotiroxina i.v.
D. Sedarea trebuie evitată dacă este posibil.
E. Această condiție apare aproape exclusiv la bătrâni și este precipitată de îmbolnăviri fără legătură cu condiția anterioară.

25. O femeie în vârstă de 29 de ani este evaluată pentru anxietate, palpitații și diaree, fiind diagnosticată cu boala Graves. Înainte de începerea terapiei pentru afectarea tiroidiană, suferă un episod de durere retrosternală și se prezintă la departamentul de urgență. Deși se recomandă o angiogramă CT, radiologul anunță medicul curant că această intervenție este potențial periculoasă. Care dintre următoarele afirmații explică cel mai bine recomandarea radiologului?

A. Expunerea la substanța de contrast iodată a pacienților cu boală Graves poate exacerba hipertiroidismul.
B. Embolia pulmonară este deosebit de rară în boala Graves.
C. Expunerea la radiații a pacienților cu hipertiroidism se asociază cu un risc crescut de malignitate.
D. Tahicardia întâlnită în boala Graves limitează calitatea imaginii angiografiei CT și nu poate evalua corect embolia pulmonară.
E. Radiologul s-a înșelat, angiografia CT este sigură în boala Graves.

26. Ce procentaj dintre pacienții cu hipertiroidism și fibrilație atrială se convertesc la ritm sinusal numai după tratamentul stării tiroidiene?

A. 20%.
B. 30%.
C. 50%.
D. 70%.
E. 90%.



27. Care dintre următoarele afirmații descrie cel mai bine oftalmopatia din boala Graves?

A. Deși este o problemă cosmetică, oftalmopatia din boala Graves se asociază rar cu complicații oculare majore.
B. Poate apărea diplopia din cauza edemului mușchilor periorbitali.
C. Nu se întâlnește niciodată fără hipertiroidism concomitent.
D. Cea mai serioasă complicație este abraziunea corneeană.
E. Nu se întâlnește unilateral.

28. Care dintre următoarele este cel mai important mecanism de acțiune al propiltiouracilului în boala Graves?

A. Alterarea producției de transtiretină.
B. Inhibarea producției de imunoglobuline care stimulează tiroida.
C. Inhibarea funcției tiroid-peroxidazei.
D. Reducerea conversiei periferice de T_4 în T_3.
E. Inversarea organificării iodului.

29. Un bărbat în vârstă de 44 de ani este implicat într-un accident de motocicletă. Acesta suferă multiple traumatisme ale feței, pieptului și pelvisului. La fața locului este neresponsiv și este intubat pentru protecția căilor aeriene. Se plasează o linie venoasă centrală. Pacientul este internat în secția de terapie intensivă cu multiple traumatisme ortopedice. Este stabilizat medical și în ziua a doua de spitalizare suferă o operație de reducere și fixare a femurului și a humerusului drept. După întoarcerea în secția de terapie intensivă, se revizuiesc valorile examenului de laborator. TSH este 0,3 mU/L, iar nivelul total al T_4 este normal. T_3 este de 0,6 µg/dL. Care este cel mai indicat pas în managementul pacientului?

A. Inițierea tratamentului cu levotiroxină.
B. Inițierea tratamentului cu prednison.
C. Ținerea sub observație.
D. Scintigrafie tiroidiană.
E. Ecografie tiroidiană.

30. O femeie în vârstă de 29 de ani se prezintă la clinică acuzând dificultăți la deglutiție, dureri în gât și umflarea gâtului. A mai observat episoade febrile de-a lungul ultimei săptămâni. Cu câteva săptămâni înainte de apariția acestor simptome a experimentat simptome de infecție a căilor aeriene superioare. Nu are istoric medical. La examenul fizic, se decelează o mică gușă, dureroasă la palpare. Orofaringele este clar. La examenul de laborator se decelează numărul leucocitelor 14 100 /µL cu o rată de sedimentare a hematiilor de 53 mm/oră și un TSH de 21 µUI/mL. Anticorpii tiroidieni sunt negativi. Care este cel mai probabil diagnostic?

A. Hipotiroidism autoimun.
B. Febra zgârieturilor de pisică.
C. Boala Graves.
D. Angina Ludwig.
E. Tiroidită subacută.

31. Care este cel mai indicat tratament pentru pacienta descrisă la întrebarea 30?

A. Ablația iodinată a tiroidei.
B. Doze mari de aspirină.
C. Radioterapie locală.
D. Nu este necesar tratamentul.
E. Propiltiouracil.

32. Care dintre următoarele este sugestivă pentru diagnosticul de tiroidită subacută?

A. O femeie în vârstă de 38 de ani cu un istoric de 2 săptămâni de dureri la nivelul tiroidei, T_4 ridicat, T_3 ridicat, TSH scăzut și un nivel ridicat de captare a iodului.
B. Un bărbat în vârstă de 42 de ani cu istoric de tiroidă dureroasă de 4 luni, fatigabilitate, indispoziție, T_4 liber scăzut, T_3 scăzut și TSH crescut.
C. O femeie în vârstă de 31 de ani cu tiroidă mărită nedureroasă, TSH scăzut, T_4 ridicat, T_4 liber ridicat și un nivel ridicat de captare a iodului.
D. Un bărbat în vârstă de 50 de ani cu tiroidă dureroasă, T_4 ușor ridicat, TSH normal, iar ecografia evidențiază o masă.

33. Un bărbat sănătos în vârstă de 53 de ani se prezintă la cabinet pentru evaluarea anuală de rutină. Nu se plânge de nimic și nu are un istoric medical semnificativ. În prezent ia un complex de vitamine și nicio altă medicație. La examenul obiectiv se decelează un nodul tiroidian nedureros. Este verificat nivelul TSH-ului, care este găsit a fi scăzut. Care este următorul pas în evaluarea pacientului?

A. O reevaluare atentă și verificarea TSH-ului în 6 luni.
B. Aspirația cu ac subțire.
C. Terapie de substituție tiroidiană cu doză mică.
D. Tomografie cu emisie de pozitroni urmată de chirurgie.
E. Scintigrafie tiroidiană.

34. Un pacient suportă o intervenție neurochirugicală pentru o tumoră hipofizară care necesită rezecția glandei.

Care dintre următoarele funcții ale glandei suprarenale vor fi prezervate la acest pacient imediat postoperator?

A. Nivelul maximal plasmatic al cortizolului dimineața.
B. Eliberarea cortizolului ca răspuns la stres.
C. Retenția de sodiu ca răspuns la hipovolemie.
D. Niciuna dintre cele de mai sus.

35. Care dintre următoarele este cea mai frecventă cauză de sindrom Cushing?

A. Adenomul hipofizar ACTH-secretant.
B. Adenomul corticosuprarenalian.
C. Carcinomul corticosuprarenalian.
D. Secreția ectopică de ACTH.
E. Sindromul McCune-Albright.

36. Următoarele sunt caracteristici ale sindromului Conn, CU EXCEPȚIA:

A. Alcalozei.
B. Hiperkaliemiei.
C. Crampelor musculare.
D. Sodiului seric normal.
E. Hipertensiunii sistemice severe.

37. Toate afirmațiile de mai jos cu privire la masele suprarenale asimptomatice (incidentaloame) sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. Toți pacienții cu incidentaloame trebuie evaluați pentru feocromocitom.
B. Aspirația cu ac subțire poate diferenția între tumorile suprarenale maligne și benigne.
C. La pacienții cu istoric de malignitate, probabilitatea ca masa să fie o metastază este de 50%.
D. Majoritatea incidentaloamelor suprarenaliene sunt non-secretorii.
E. Vasta majoritate a incidentaloamelor suprarenaliene sunt benigne.

38. Un bărbat în vârstă de 43 de ani cu hipertensiune severă, episodică, este trimis pentru reevaluarea posibilelor cauze secundare de hipertensiune. Acesta raportează că se simte bine în general, în afară de episoadele de anxietate, palpitații și tahicardie cu creșterea tensiunii arteriale în timpul acestor episoade. Pacientul mai suferă de depresie ușoară și ia sertralin, labetolol, amlodipină și lisinopril pentru controlul tensiunii arteriale. Se comandă metanefrinele urinare pe 24 de ore și acestea arată o creștere de 1,5 ori mai mare decât normalul. Care dintre următoarele răspunsuri este cel mai indicat pas în continuare?

A. Se întrerupe labetololul pentru o săptămână și apoi retestare.
B. Se întrerupe sertralinul pentru o săptămână și apoi retestare.
C. A se trimite imediat la o evaluare chirurgicală.
D. A se măsura nivelul de acid vanilmandelic urinar pe 24 de ore.
E. A se trimite la RMN abdominal.

39. Un bărbat în vârstă de 39 de ani este diagnosticat cu feocromocitom după ce s-a prezentat cu confuzie, hipertensiune arterială marcată 250/140 mmHg, tahicardie, cefalee și înroșirea feței. Metanefrinele fracționate în plasmă prezintă un nivel de 560 pg/mL și un nivel de metanefrine de 198 pg/mL (valori normale: normetanefrine 18-111 pg/mL, metanefrine 12-60 pg/mL). La scanarea CT a abdomenului cu substanță de contrast i.v. se decelează o masă de 3 cm în glanda suprarenală dreaptă. Un RMN cerebral cu gadolinium arată edem al materiei albe în apropierea joncțiunii parieto-occipitale, sugestivă pentru leucoencefalie posterioară reversibilă. Vi se cere consultul cu privire la tratamentul pacientului. Care dintre următoarele afirmații este adevărată cu privire la managementul feocromocitomului la acest pacient?

A. Beta-blocarea este absolut contraindicată pentru tahicardie, chiar și după ce s-a obținut o alfa-blocare adecvată.
B. Se indică excizia de urgență a masei, deoarece pacientul s-a prezentat în criză hipertensivă cu encefalopatie.
C. Aportul de sare și apă trebuie restricționat pentru a preveni o exacerbare a hipertensiunii pacientului.
D. Trebuie inițiat tratamentul cu fenoxibenzamină cu doză mare (20-30 mg de 3 ori pe zi) pentru a controla rapid hipertensiunea, iar în următoarele 24-48 de ore se poate apela la chirurgie.
E. Este indicat tratamentul cu fentolamină i.v. pentru criza hipertensivă. Fenoxibenzamina trebuie inițiată în doză mică și titrată către doza maximă tolerată în următoarele 2-3 săptămâni. Chirurgia nu trebuie planificată până când tensiunea arterială este stabilă, sub 160/100 mmHg.

40. Care dintre următoarele populații etnice din Statele Unite prezintă cel mai mare risc de diabet zaharat?

A. Americani de origine asiatică.
B. Hispanici.
C. Populația neagră non-hispanică.
D. Populația albă non-hispanică.

41. Care dintre următoarele definește toleranța normală la glucoză?

A. Glucoza plasmatică à jeun sub 100 mg/dL.
B. Glucoza plasmatică à jeun sub 126 mg/dL după un test cu glucoză oral.
C. Hemoglobina A1C sub 5,6% și glucoza plasmatică à jeun sub 140 mg/dL.
D. Hemoglobina A1C sub 6%.
E. Glucoza plasmatică à jeun sub 100 mg/dL, glucoza plasmatică după un test de provocare oral cu glucoză sub 140 mg/dL și hemoglobina A1C sub 5,6%.

42. O femeie obeză în vârstă de 37 de ani se prezintă pentru evaluarea de rutină. Aceasta raportează că în ultimul an a suferit două infestații micotice tratate cu remedii eliberate fără rețetă și că frecvent este însetată. Nu raportează faptul că se trezește noaptea ca să urineze. Care dintre următoarele teste este cel mai indicat pentru evaluarea pacientei pentru diabet zaharat?

A. Hemoglobina A1C.
B. Testul de toleranță orală la glucoză.
C. Nivelul plasmatic al peptidului C.
D. Nivelul plasmatic al insulinei.
E. Nivelul glucozei plasmatice la întâmplare.

43. Toți dintre următorii sunt factori de risc pentru diabetul zaharat tip 2, CU EXCEPȚIA:

A. IMC mai mare de 25 kg/m^2.
B. Nașterii unui copil mai mare de 3,5 kg.
C. Nivelului HDL sub 35mg/dL.
D. Hemoglobinei A1C în intervalul 5,7-6,4%.
E. Hipertensiunii sistemice.

44. O femeie în vârstă de 27 de ani cu obezitate ușoară este evaluată la cabinet pentru creșterea senzației de sete și poliurie. Se suspectează diabetul zaharat și o evaluare întâmplătoare a glucozei plasmatice arată o valoare de 211 mg/dL, ceea ce confirmă diagnosticul. Care dintre următoarele teste vor indica faptul că suferă de diabet zaharat tip 1?

A. Anticorpi anti-GAD-65
B. Testarea polimorfismului receptorului γ-2 activator al proliferării peroxizomului.
C. Nivelul plasmatic al insulinei.
D. Testarea pentru HLA-DR3.
E. Nu există niciun test de laborator care poate indica diabetul zaharat tip 1.

45. La pacienții cu alterarea glucozei à jeun, următoarele intervenții s-au dovedit a încetini progresia către diabetul zaharat tip 2, CU EXCEPȚIA:

A. Modificării dietei.
B. Exercițiului fizic.
C. Gliburidei
D. Metforminului.

46. Un pacient este evaluat în departamentul de urgență pentru complicațiile diabetului zaharat în contextul unui stres. Toate dintre următoarele teste sunt sugestive pentru cetoacidoză, CU EXCEPȚIA:

A. pH-ului arterial 7,1.
B. Glucozei 550 mg/dL.
C. Cetonelor plasmatice marcat pozitive.
D. Nivelului potasiului seric normal.
E. Osmolarității plasmatice 380 mosm/mL.

47. Următoarele sunt sugestive pentru retinopatia diabetică nonproliferativă, CU EXCEPȚIA:

A. Doar a hemoragiilor.
B. Petelor vătuite.
C. Neovascularizației.
D. Apare în prima sau a doua decadă a diabetului zaharat.
E. Microanevrismelor vasculare retiniene.

48. Un bărbat în vârstă de 68 de ani cu diabet zaharat tip 2 slab controlat este internat pentru ulcer dureros pe fața laterală a extremității inferioare drepte care pare purulent. De 3 zile prezintă și febră. Următoarele intervenții sunt recomandate pentru îmbunătățirea vindecării ulcerului diabetic, CU EXCEPȚIA:

A. Folosirii adecvate a antibioticelor.
B. Debridării.
C. Oxigenului hiperbar.
D. Descărcării.
E. Revascularizației.

49. Alegeți combinația corectă a debutului și a duratei acțiunii pentru următoarele preparate de insulină:

A. Aspart: 1 oră, 6 ore.
B. Detemir: 2 ore, 12 ore.
C. Lispro: 0,5 ore, 2 ore.
D. NPH: 2 ore, 14 ore.
E. Normale: 0,25 ore, 6 ore.

50. O femeie în vârstă de 54 de ani este diagnosticată cu diabet zaharat tip 2 după ce o evaluare de rutină pentru alterarea glucozei à jeun a decelat hemoglobina A1C de 7,6%. A încercat să slăbească și să efectueze exerciții fizice, dar fără nicio îmbunătățire a hemoglobinei A1C, iar terapia medicamentoasă este acum recomandată. Suferă de hipertensiune sistemică ușoară, care este bine controlată și nu mai suferă de nicio altă

comorbiditate. Care dintre următoarele este terapia de primă intenție?

A. Acarboză.
B. Exenatide.
C. Gliburidă.
D. Metformin.
E. Sitagliptin.

51. Studiul de Control și Complicații ale Diabetului (DCCT) a adus dovezi că reducerea hiperglicemiei cronice:

A. Îmbunătățește complicațiile microvasculare în DZ tip 1.
B. Îmbunătățește complicațiile macrovasculare în DZ tip 1.
C. Îmbunătățește complicațiile microvasculare în DZ tip 2.
D. Îmbunătățește complicațiile macrovasculare în DZ tip 2.
E. Îmbunătățește atât complicațiile macrovasculare, cât și pe cele microvasculare în DZ tip 2.

52. Un pacient este văzut în clinică pentru evaluarea DZ tip 2. Recent, hemoglobina A1C a fost slab controlată la 9,4%. Pacientul poate fi consiliat să se aștepte la următoarele îmbunătățiri odată cu controlul glicemic, CU EXCEPȚIA:

A. Scăderii microalbuminuriei.
B. Scăderii riscului de nefropatie.
C. Scăderii riscului de neuropatie.
D. Scăderii riscului de boală vasculară periferică.
E. Scăderii riscului de retinopatie.

53. O femeie în vârstă de 21 de ani cu istoric de diabet zaharat tip 1 este adusă în departamentul de urgență cu greață, vărsături, letargie și deshidratare. Mama pacientei menționează că aceasta s-a oprit din a lua insulină cu o zi înaintea prezentării. Pacienta este letargică, are mucoasele uscate și este obnubilată. Presiunea arterială este 80/40 mmHg, iar frecvența cardiacă este de 112 bătăi/minut. Zgomotele cardiace sunt normale. Nu prezintă modificări pulmonare. Abdomenul este suplu și nu există organomegalie. Este responsivă și orientată X 3, dar ușor slăbită. Sodiul seric prezintă un nivel de 126 meq/L, potasiul 4,3 meq/L, magneziul 1,2 meq/L, ureea sangvină 76 mg/dL, creatinina 2,2 mg/dL, bicarbonatul 10 meq/dL și clorul 88 meq/dL. Glucoza serică este 720 mg/dL. Toți dintre pașii următori sunt adecvați pentru managementul pacientei CU EXCEPȚIA:

A. Soluției saline 3%.
B. Gazelor sangvine arteriale.
C. Insulinei i.v.
D. Potasiului i.v.
E. Fluidelor i.v.

54. Care dintre următoarele studii este cel mai sensibil în detectarea nefropatiei diabetice?

A. Clearance-ul la creatinină.
B. Testul de toleranță la glucoză.
C. Nivelul creatininei serice.
D. Ecografia.
E. Albumina urinară.

55. Alterarea nivelului căreia dintre următoarele substanțe este primul mecanism defensiv împotriva hipoglicemiei?

A. Cortizol.
B. Epinefrină.
C. Glucagon.
D. Insulină.
E. Factorul de creștere insulin-like.

56. O femeie în vârstă de 25 de ani care lucrează în sistemul de sănătate este reevaluată pentru hipoglicemie. A suferit câteva episoade la serviciu în ultimul an, când se simțea slăbită, anxioasă și transpirată, iar când și-a măsurat glucoza din sângele periferic a obținut o valoare de 40-55 mg/dL. A consumat suc de portocale și starea i s-a ameliorat. Aceste episoade nu au avut loc în afara serviciului. În afară de contraceptive orale nu ia niciun fel de medicație și este sănătoasă. Care dintre următoarele teste poate identifica cauza hipoglicemiei?

A. Măsurarea factorului de creștere insulin-like 1.
B. Măsurarea insulinei și a glucozei à jeun.
C. Măsurarea insulinei, a glucozei și a peptidului C à jeun.
D. Măsurarea insulinei, a glucozei și a peptidului C într-un episod simptomatic.
E. Măsurarea cortizolului plasmatic.

57. Toate dintre următoarele afirmații cu privire la hipoglicemie în diabetul zaharat sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. Subiecții cu diabet zaharat tip 2 experimentează mai puține episoade hipoglicemice decât cei cu diabet zaharat tip 1.
B. Între 2 și 4% dintre decesele din diabetul zaharat tip 1 sunt atribuite direct hipoglicemiei.
C. Episoadele recurente de hipoglicemie predispun la dezvoltarea insuficienței autonome cu contrareglarea defectuoasă a glucozei și neconștientizarea hipoglicemiei.

D. În medie, un pacient cu diabet zaharat tip 1 are două episoade de hipoglicemie simptomatică pe săptămână.
E. Tiazolidindionele și metforminul cauzează hipoglicemie mai frecvent decât sulfonilureicele.

58. Un bărbat în vârstă de 58 de ani este văzut în clinică pentru evaluarea ginecomastiei bilaterale, apărute de câteva luni și însoțite de dureri ușoare în ambii sâni. Nu raportează niciun alt simptom. Antecedentele personale includ boală coronariană, insuficiență cardiacă congestivă, fibrilație atrială, obezitate și diabet zaharat tip 2. Medicația lui curentă include lisinopril, spironolactonă, furosemid, insulină și digoxin. Neagă consumul de substanțe ilicite și este tatăl a trei copii. Examinarea confirmă ginecomastie bilaterală cu țesut glandular ce măsoară 2 cm bilateral. Care dintre următoarele afirmații privind ginecomastia este adevărată?

A. Ar trebui efectuată o mamografie pentru excluderea cancerului de sân.
B. Ginecomastia sa este cel mai probabil cauzată de obezitate cu țesut adipos prezent în sâni.
C. Testosteronul seric, LH, FSH ar trebui măsurate pentru a evalua insensibilitatea androgenică.
D. Trebuie întreruptă spironolactona și examinat pentru regresia ginecomastiei.
E. Trebuie testată funcția hepatică pentru evaluarea pentru ciroză.

59. Următoarele medicamente pot interfera cu funcția testiculară, CU EXCEPȚIA:

A. Ciclofosfamidei.
B. Ketoconazolului.
C. Metoprololului.
D. Prednisonului.
E. Spironolactonei.

60. Semnele și simptomele clinice ale prezenței ovulației includ următoarele, CU EXCEPȚIA:

A. Determinării LH urinar.
B. Vârfului de estrogen în timpul fazei secretorii a ciclului menstrual.
C. Creșterii temperaturii bazale a corpului cu mai mult de $0{,}5^0$ F în partea a doua a ciclului menstrual.
D. Prezenței *mittelschmerz*.
E. Nivelului progesteronului mai mare de 5 ng/mL cu 7 zile înaintea menstrei.

61. Un cuplu este căsătorit de 5 ani și a încercat să conceapă un copil în ultimele 12 luni. În ciuda vieții sexuale regulate, femeia nu a rămas însărcinată. Au amândoi 32 de ani și nu au probleme medicale. Niciunul dintre parteneri nu ia medicamente. Care dintre următoarele este cea mai probabilă cauză a infertilității cuplului?

A. Endometrioza.
B. Cauze masculine.
C. Disfuncție ovulatorie.
D. Defect tubal.
E. Neexplicat.

62. Un cuplu caută sfaturi în privința infertilității. Partenera are 35 de ani. Nu a fost niciodată însărcinată și a luat contraceptive orale de la 20 la 34 de ani. De 16 luni a întrerupt contraceptivele orale. Are menstruație aproximativ o dată la 35 de zile, dar ocazional se întâmplă și o dată la 60 de zile. În majoritatea lunilor dezvoltă tumefacție a sânilor la 2-3 săptămâni după începutul ciclului menstrual. Când a fost în colegiu a fost tratată pentru infecție cu *Neisseria gonorrhoeae* diagnosticată când s-a prezentat cu febră și dureri pelviene. În afară de asta nu prezintă istoric medical. Lucrează aproximativ 60 de ore săptămânal ca avocat și efectuează în mod regulat exerciții fizice. Bea cafea zilnic și alcool în diverse ocazii sociale. Are un IMC de 19,8 kg/m^2. Soțul ei, care are 39 de ani, o acompaniază la evaluare. Nici el nu are niciun copil. A fost căsătorit de la 24 la 28 de ani. El și fosta soție au încercat să conceapă timp de 15 luni, dar fără succes. În acea perioadă fuma marijuana zilnic și au atribuit eșecul abuzului de droguri. Nu a mai utilizat droguri de 9 ani. Suferă de hipertensiune și este tratat cu lisinopril 10 mg pe zi. Nu este obez (IMC 23,7 kg/m^2). Aceștia doresc o evaluare a infertilității și ajutor în privința concepției. Care dintre următoarele afirmații este adevărată cu privire la infertilitatea lor și șansele de concepție?

A. Determinarea ovulației nu este neapărat necesară, odată ce majoritatea ciclurilor menstruale sunt regulate și dezvoltă tumefacție a sânilor la mijlocul ciclului menstrual, care este indicator al ovulației.
B. Lisinoprilul trebuie întrerupt imediat din cauza riscului de malformații congenitale asociate folosirii.
C. Partenera trebuie evaluată pentru permeabilitatea trompelor uterine prin histerosalpingogramă. Dacă se găsesc cicatrici semnificative ar trebui luată în considerare fertilizarea in vitro pentru a scădea riscul de sarcină ectopică.
D. Folosirea îndelungată a contraceptivelor orale pentru mai mult de 10 ani a crescut riscul de anovulație și infertilitate.
E. Marijuana folosită de către partener este toxic direct asupra motilității spermei, iar aceasta poate fi o cauză probabilă a infertilității cuplului.

63. Care dintre următoarele forme de contracepție are teoretic o eficacitate mai mare de 90%?

A. Prezervativul.
B. Dispozitivele intrauterine.
C. Contraceptivele orale.
D. Spermicidele.
E. Toate cele de mai sus.

64. Un bărbat în vârstă de 30 de ani, tată a trei copii, suferă de ginecomastie progresivă de 6 luni. Nu folosește medicamente. La evaluarea de laborator atât nivelul LH, cât și al testosteronului sunt scăzute. O continuare a evaluării ar trebui să includă una dintre următoarele:

A. Colectarea urinei pe 24 de ore pentru evaluarea 17-cetosteroizilor.
B. Prelevarea de probe sangvine pentru evalurea nivelului de transaminază glutamic-oxaloacetică serică (SGOT), a fosfatazei alcaline serice și a bilirubinei.
C. Biopsie mamară.
D. Analiza cariotipului pentru a exclude sindromul Klinefelter.
E. Măsurarea estradiolului și a gonadotropinei umane corionice (hCG).

65. Studiul Inițiativei pentru Sănătatea Femeii a investigat terapia hormonală la femeile în postmenopauză. Studiul a fost întrerupt devreme din cauza riscului crescut al cărei dintre următoarele boli doar în brațul cu estrogen?

A. Tromboză venoasă profundă.
B. Cancer endometrial.
C. Infarct miocardic.
D. Osteoporoză.
E. Accident vascular cerebral.

66. Un bărbat în vârstă de 37 de ani este evaluat pentru infertilitate. El și soția sa au încercat să conceapă în ultimii 2 ani fără succes. A fost consultat inițial de un specialist în infertilitate, dar a fost trimis către endocrinolog după ce o analiză a lichidului seminal nu a decelat niciun spermatozoid. În afară de asta este sănătos și ia doar multivitamine. La examenul obiectiv prezintă semne vitale normale. Este înalt și are testicule mici, ginecomastie și păr facial și axilar minimal. Analiza cromozomială confirmă sindromul Klinefelter. Care dintre următoarele afirmații este adevarată?

A. Suplimentarea cu androgen nu este de ajutor la acest pacient.
B. Nu se află la risc crescut de tumoră mamară.
C. Există concentrații plasmatice crescute de estrogen.
D. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate înainte de pubertate.
E. Concentrația plasmatică de FSH și LH este scăzută în această situație.

67. O femeie în vârstă de 17 ani este evaluată la cabinet pentru amenoree primară. Simte că nu a atins încă pubertatea pentru că nu a avut niciodată menstră și pentru că are păr axilar și pubian rar. Are 150 de cm înălțime. Baza de implantare a părului este joasă și are ușoare cute pe gât. Nivelul FSH este de 75 mU/mL, al LH-ului 20 mU/mL și al estradiolului 2 pg/mL. Suspectați sindromul Turner. Următoarele teste sunt indicate la acest pacient, CU EXCEPȚIA:

A. Probe din cavitatea bucală pentru heterocromatina nucleară (corpi Barr).
B. Ecocardiogramă.
C. Analiza cariotipului.
D. Ultrasonografie renală.
E. TSH.

68. Un bărbat în vârstă de 35 de ani este evaluat în departamentul de urgență pentru durere epigastrică, diaree și reflux. El raportează frecvent astfel de episoade și a trecut prin numeroase endoscopii. De fiecare dată i s-a spus că are ulcer duodenal. A devenit relativ frustrat, deoarece i s-a spus că ulcerele sunt cauzate de o infecție bacteriană care poate fi tratată, dar *Helicobacter pylori* nu a fost decelat la nicio biopsie din ulcer. Medicația curentă include omeprazol în doze mari și oxicodon/acetaminofen. Este internat în spital pentru controlul durerii. Care dintre următoarele este cea mai bună investigație pentru evaluarea diagnosticului?

A. CT abdominal.
B. Întreruperea omeprazolului pentru o săptămână și evaluarea nivelului gastrinei plasmatice.
C. Măsurarea pH-ului gastric.
D. Nivelul plasmatic al gastrinei.
E. Screening pentru hiperplazia de paratiroide.

69. O femeie în vârstă de 48 de ani este evaluată pentru roșeața feței și diaree. Examenul fizic este normal, cu excepția hepatomegaliei nodulare. La evaluarea CT a abdomenului se decelează multipli noduli în ambii lobi ai ficatului, sugestivi pentru metastaze hepatice, și o masă de 2 cm în ileon. Nivelul de 5-HIAA măsurat în urina pe 24 de ore este marcat crescut. Toate tratamentele de mai jos sunt adecvate, CU EXCEPȚIA:

A. Difenhidramină.
B. Interferon alfa.
C. Octreotid.
D. Ondansetron.
E. Fenoxibenzamină.

70. În timpul unui examen obiectiv într-o clinică universitară, pacientul de la întrebarea 69 dezvoltă roșeață a feței, wheezing, greață și amețeli. Cercetarea semnelor vitale deceleează o tensiune arterială de 70/30 mmHg și o frecvență cardiacă de 135 de bătăi/min. Care dintre următoarele este cea mai adecvată terapie?

A. Albuterol.
B. Atropină.
C. Epinefrină.
D. Hidrocortizon.
E. Octreotid.

71. Un bărbat în vârstă de 49 de ani este adus la spital de către familie din cauza stării de confuzie și a deshidratării. Familia relatează că de 3 săptămâni pacientul suferă de diaree apoasă, abundentă, care nu a răspuns la medicația eliberată fără rețetă. Diareea nu a prezentat nicio legătură cu aportul alimentar și a persistat în timpul postului alimentar. Scaunul nu pare a fi steatoreic și nu este urât mirositor. Pacientul este avocat, vegetarian și nu a călătorit recent. Niciun alt membru al familiei nu a prezentat simptome similare. Înaintea debutului diareei, a suferit de anorexie moderată și a pierdut 2,5 kg în greutate. De când a început episodul diareic a pierdut cel puțin 5 kg. La examenul obiectiv se deceleează tensiunea arterială de 100/70 mmHg, frecvență cardiacă de 110 bătăi/minut și o temperatură de 36,8°C. În afară de un turgor al pielii slab, confuzie și slăbire musculară difuză, examenul fizic nu este remarcabil. La examenul de laborator se notează o hemogramă completă normală și următoarele rezultate:

Na^+	146 meq/L
K^+	3,0 meq/L
Cl^-	96 meq/L
HCO_3^-	36 meq/L
Uree	32 mg/dL
Creatinină	1,2 mg/dL

Colectarea materiilor fecale pe 24 de ore deceleează 3 litri de scaun de culoarea ceaiului. Sodiul din scaun 50 meq/L, potasiul 25 meq/L și osmolaritatea scaunului de 180 mosmol/L. Care dintre următoarele teste de diagnostic este cel mai probabil să deceleze diagnosticul corect?

A. Cortizol seric.
B. TSH seric.
C. VIP seric.
D. 5-HIAA urinar.
E. Metanefrinele urinare.

72. O fată în vârstă de 18 ani se prezintă la cabinet pentru un examen fizic de rutină. Este sănătoasă în prezent. Prezintă un istoric familial în care tatăl și două mătuși suferă de MEN 1, iar pacienta a fost supusă testelor genetice și poartă gena *MEN 1*. Care dintre următoarele prezentări este cea mai sugestivă pentru pacienții cu această mutație?

A. Boală ulceroasă peptică.
B. Hipercalcemie.
C. Hipoglicemie.
D. Amenoree.
E. Hipertensiune sistemică necontrolată.

73. Un bărbat în vârstă de 35 de ani este văzut în clinică pentru evaluarea hipercalcemiei notate în timpul unui screening medical. A notat fatigabilitate, indispoziție și o pierdere în greutate de 2 kg în ultimele 2 luni. A notat de altfel și constipație și pirozis. Simte greață ocazional după mesele consistente și are un gust acru în gură. Pacientul neagă episoade de vărsătură, disfagie sau odinofagie. Relatează de asemenea libidou scăzut și o stare depresivă. Semnele vitale sunt neremarcabile. La examenul fizic se deceleează orofaringe normal, niciun semn de masă tiroidiană și fără limfadenopatii. Presiunea venoasă jugulară este normală. Zgomotele cardiace sunt normale, fără sufluri sau murmur. Radiografia toracică este curată. Abdomenul este moale, cu un pic de sensibilitate epigastrică. Nu există fenomen de rebound sau organomegalie. Scaunul este guaiac-pozitiv. Examenul neurologic este nonfocal. La evaluarea de laborator se remarcă o hemograme completă normală. Calciul 11,2 mg/dL, fosfatul 2,1 mg/dL, magneziul 1,8 meq/L. Albumina este de 3,7 g/dL și proteinele totale de 7,0 g/dL. TSH de 3 μUI/mL, prolactina este de 250 μg/L, testosteronul 620 ng/dL și IGF-1 normal. Nivelul seric al hormonului paratiroidian intact este de 135 pg/dL. Având în vedere durerea abdominală a pacientului și scaunul hem-pozitiv, se cere un CT abdominal care arată o leziune de 2 x 2 cm în capul pancreasului. Care este diagnosticul?

A. Neoplazia endocrină multiplă (MEN)tip 1.
B. MEN tip 2a.
C. MEN tip 2b.
D. Sindromul poliglandular autoimun.
E. Sindromul Von-Hippel Lindau (VHL).

74. Un bărbat în vârstă de 55 de ani este internat în secția de terapie intensivă cu febră și tuse. El a fost bine până în urmă cu o săptămână, când a observat dispnee progresivă, tuse și expectorație de spută. În ziua internării soția pacientului a declarat că acesta este letargic. Medicul de urgență a găsit pacientul nonresponsiv. A fost intubat pe teren și adus la departamentul de

urgență. Medicația lui include insulina. În istoricul medical al pacientului întâlnim abuzul de alcool și diabetul zaharat. Temperatura este de 38,9^{0}C, tensiunea arterială 76/40 mmHg și saturația oxigenului este 86% în aerul expirat. La examinare, pacientul este trecut pe ventilație mecanică. Presiunea venoasă jugulară este normală. Se decelează murmur vezicular diminuat în baza pulmonară dreaptă, cu egofonie. Zgomote cardiace normale. Abdomen suplu. Nu există edem periferic. Radiografia toracică arată infiltrat inflamator pulmonar în lobul inferior cu efuziune pleurală moderată. Electrocardiograma este normală. La examenul Gram se decelează diplococi pozitivi. Numărătoarea celulelor albe este 23 x 103/ µL cu 70% polimorfonucleare și 6% în bandă. Ureea este 80 mg/dL și creatinina 3,1 mg/dL. Glucoza plasmatică este 425 mg/dL. Se începe terapia antibiotică cu spectru larg, fluide i.v., omeprazol și insulină. Se inserează un tub nazogastric și se începe alimentarea. În ziua a doua de spitalizare creatinina se îmbunătățește și ajunge la 1,6 mg/dL. Cu toate acestea fosfatul plasmatic este de 1,0 mg/dL (0,3 mmol/L) și calciul este 8,8 mg/dL. Toate cele de mai jos sunt cauze de hipofosfatemie la acest pacient, CU EXCEPȚIA:

A. Alcoolismului.
B. Insulinei.
C. Malnutriției.
D. Insuficienței renale.
E. Sepsisului.

75. La pacientul de la întrebarea 74, care este cea mai adecvată terapie pentru corectarea hipofosfatemiei?

A. Administrarea i.v. de gluconat de calciu 1 g urmată de infuzia i.v. de fosfat la o rată de 8 mmol/oră pentru 6 ore.
B. Administrarea i.v. de fosfat la o rată de 8 mmol/oră pentru 2 ore.
C. Administrarea i.v. de fosfat la o rată de 8 mmol/oră pentru 6 ore.
D. A se continua observația atentă, pentru că se așteaptă redistribuirea fosfatului spre normalizare în următoarele 24-48 de ore.
E. Inițierea de înlocuire a fosfatului cu terapie orală la o doză de 1 500 mg/zi.

76. O femeie în vârstă de 35 de ani se internează în spital în săptămâna 37 de gestație după o criză convulsivă asociată cu hipertensiune arterială (190/96 mmHg). Este tratată în urgență cu sulfat de magneziu i.v. pentru eclampsie și se începe perfuzia continuă de sulfat de magneziu la 1 g/oră ce va fi continuată pentru 24 de ore după convulsie. Se recomandă operația cezariană de urgență. Nivelul magneziului seric va fi măsurat la fiecare 6 ore. Ce nivel al magneziului este îngrijorător pentru apariția depresiei sistemului nervos central, a paraliziei de mușchi respiratori și a aritmiilor cardiace?

A. 0,5 mmol/L.
B. 1,0 mmol/L.
C. 2,5 mmol/L.
D. 3,0 mmol/L.
E. 5,0 mmol/L.

77. Aveți grijă de un bătrân în vârstă de 72 de ani care a trăit într-un azil în ultimii 3 ani. Suferă de boală pulmonară cronică obstructivă severă și necesită oxigen continuu la o rată de 3 L/min. A suferit un accident vascular cu hemipareză dreaptă. Medicația lui curentă include aspirină, losartan, hidroclorotiazidă, fluticasone/salmeterol, tiotropium și albuterol. Are un IMC de 18,5 kg/m^2. Vă îngrijorați că ar putea avea deficiență de vitamina D. Care dintre următoarele metode este cea mai bună pentru a depista deficiența de vitamină D?

A. 1,25-hidroxivitamina D.
B. 25-hidroxivitamina D.
C. Fosfataza alcalină.
D. Hormonul paratiroidian.
E. Nivelul seric al calciului total și ionizat.

78. Un bărbat în vârstă de 42 de ani se prezintă în departamentul de urgență cu durere cu debut acut în flancul drept. Descrie durerea ca fiind 10 din 10 ca severitate, cu iradiere în zona inghinală. A avut un episod de hematurie. Un CT fără substanță de contrast confirmă prezența unui calcul renal drept localizat în acest moment în ureterul distal. Prezintă antecedente de sarcoidoză pulmonară netratată momentan, care a fost diagnosticată prin biopsie bronhoscopică, ce a arătat granuloame non-cazeoase. Radiografia pulmonară arată adenopatie hilară bilaterală. Nivelul calciului seric este de 12,6 mg/dL. Care este macanismul hipercalcemiei la acest pacient?

A. Creșterea activării 25-hidroxivitaminei D la 1,25-hidroxivitamină D de macrofagele din granuloame.
B. Creșterea activării 25-hidroxivitaminei D la 1,25-hidroxivitamină D de către rinichi.
C. Creșterea activării vitaminei D la 25-hidroxivitamină D de macrofagele din granuloame.
D. Limfom nediagnosticat cu invazia măduvei și resorbția osoasă prin distrucție locală.
E. Producția de hormon paratiroidian legat de peptide de macrofagele din granuloame.

79. Un bărbat în vârstă de 52 de ani suferă de boală renală cronică, stadiul terminal, din cauza hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat. A fost supus hemodializei

în ultimii 8 ani. În tot acest timp, a fost puțin complinant în privința medicației și a hemodializei, frecvent ratând câte o ședință pe săptămână. Acum se plânge de dureri osoase și dispnee. Saturația de oxigen este de 92% în aerul expirat, iar la radiografia toracică se observă infiltrate bilaterale. La examenul de laborator se decelează nivelul calciului de 12,3 mg/dL, fosfat 8,1 mg/dL și hormonul paratiroidian 110 pg/mL. Care dintre următoarele este cea mai adecvată abordare pentru tratamentul pacientului?

A. Calcitriol 0,5 µg i.v. cu hemodializă cu sevelamer de trei ori pe zi.
B. Calcitriol 0,5 µg oral zilnic cu sevelamer 1 600 mg de trei ori pe zi.
C. Hemodializă mai agresivă pentru a echilibra balanța hidroelectrolitică.
D. Paratiroidectomie.
E. Sevelamer 1 600 mg de trei ori pe zi.

80. O femeie în vârstă de 54 de ani suferă o tiroidectomie totală pentru carcinom folicular de tiroidă. La aproximativ 6 ore după intervenție, pacienta se plânge de parestezii în jurul gurii. Apoi dezvoltă o senzație de parestezie în degetele de la mâini și picioare. Asistenta medicală cheamă medicul pentru evaluarea pacientei când aceasta se plânge de crampe severe la nivelul mâinii, după ce îi este măsurată tensiunea arterială. În timpul evaluării pacienta continuă să acuze crampe ale mâinii. De la chirurgie a primit sulfat de morfină 2 mg pentru durere și Compazine 5 mg pentru greață. Nu a suferit nicio schimbare a semnelor vitale și este afebrilă. Percuția porțiunii inferioare a arcadei zigomatice la 2 cm anterior de ureche produce spasme ale colțului gurii. O electrocardiogramă arată un interval QT de 575 milisecunde. Care este următorul pas în evaluarea și tratamentul aceste paciente?

A. Administrarea de benztropină 2 mg i.v.
B. Administrarea de gluconat de calciu 2 g i.v.
C. Administrarea de sulfat de magneziu 4 g i.v.
D. Măsurarea nivelului calciului, al magneziului, al fosfatului și al potasiului.
E. Măsurarea capacității vitale forțate.

81. O femeie în vârstă de 68 de ani cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase stadiul IIIB este internată în spital din cauza statusului mintal alterat și a deshidratării. După internare, nivelul calciului este de 19,6 mg/dL și al fosfatului de 1,8 mg/dL. Măsurarea concomitentă a hormonului paratiroidian a decelat o valoare de 0,1 pg/mL (normal 10-65 pg/mL) și screeningul peptidului legat de hormonul paratiroidian a fost pozitiv. În primele 24 de ore, pacienta primește 4 L de soluție salină normală cu furosemid. În următoarea dimineață, calciul pacientului este de 17,6 mg/dL și fosfatul de 2,2 mg/dL. Continuă să delireze. Care este cea mai bună abordare de tratament al hipercalcemiei pacientei?

A. Se continuă terapia cu administrare de volum lichidian în doză mare și forțarea diurezei cu furosemid.
B. Se continuă terapia cu administrare de volum lichidian în doză mare, dar trebuie să se oprească furosemidul; se administrează hidroclorotiazidă.
C. Inițierea terapiei doar cu calcitonină.
D. Inițierea terapiei doar cu pamidronat.
E. Inițierea terapiei cu calcitonină și pamidronat.

82. O femeie în vârstă de 60 de ani este trimisă la cabinet pentru evaluarea calcemiei de 12,9 mg/dL. Această valoare a fost găsită accidental în timpul analizelor luate în timpul spitalizării pentru spondiloză cervicală. În ciuda administrării de fluide în spital, calciul seric la externare a avut valoarea de 11,8 mg/dL. Pacienta este asimptomatică. În rest are o stare bună de sănătate și s-a supus testelor de screening pentru malignitate. Neagă constipația sau durerile osoase și au trecut 8 săptămâni de când a suferit intervenția chirurgicală spinală. Azi, nivelul calciului seric este de 12,4 mg/dL, iar fosfatul 2,3 mg/dL. Hematocritul și celelalte analize de laborator, inclusiv creatinina, sunt normale. Care este diagnosticul probabil?

A. Cancer mamar.
B. Hiperparatiroidism.
C. Hipertiroidism.
D. Mielom multiplu.
E. Intoxicație cu vitamina D.

83. Următoarele sunt acțiuni ale hormonului paratiroidian, CU EXCEPȚIA:

A. Stimulării directe a osteoblastelor pentru a crește formarea osoasă.
B. Stimulării directe a osteoclastelor pentru a crește resorbția osoasă.
C. Creșterii resorbției de calciu din tubulul distal al rinichiului.
D. Inhibarea resorbției fosfatului în tubulul renal proximal.
E. Stimulării alfa-1-hidroxilazei renale pentru a produce 1,25-hidroxicolecalciferol.

84. Care dintre următoarele afirmații referitoare la epidemiologia osteoporozei și a fracturilor osoase este corectă?

A. Pentru fiecare perioadă de 5 ani după vârsta de 70 de ani, incidența fracturilor de șold crește cu 25%.

B. Fracturile distale ale radiusului au o frecvență crescută înainte de 50 de ani și ating un platou la vârsta de 60 de ani, cu o ușoară creștere legată de vârstă.
C. Majoritatea femeilor întrunesc criteriile pentru osteoporoză între 60 și 70 de ani.
D. Riscul de fractură de șold este egal atunci când comparăm femeile albe cu cele de culoare.
E. Numărul femeilor afectate de osteoporoză este mai mare decât al bărbaților, raportul fiind de aproximativ 10 la 1.

85. O femeie în vârstă de 50 de ani se prezintă la medic pentru a afla ce risc de fractură de șold legat de osteoporoză prezintă. Are un istoric familial pozitiv de osteoporoză din partea mamei, dar mama sa nu a suferit niciodată de fractură de șold sau fractură vertebrală. Nici pacienta nu a avut nicio fractură până în prezent. Este de rasă albă și are un istoric de fumătoare de 20 de pachete pe an, renunțând la fumat în urmă cu 10 ani. La vârsta de 37 de ani, a suferit o operație de histerectomie cu salpingo-ovarectomie bilaterală pentru endometrioză. Are intoleranță la lactoză și nu consumă produse lactate. În prezent ia carbonat de calciu, 500 mg zilnic. Are o greutate de 52 de kilograme. Dintre următorii factori, toți sunt factori de risc pentru o fractură secundară osteoporozei, CU EXCEPȚA:

A. Menopauzei precoce.
B. Sexului feminin.
C. Istoricului de fumătoare.
D. Greutății mici.
E. Aportului scăzut de calciu.

86. Următoarele boli sunt asociate unui risc crescut de osteoporoză, CU EXCEPȚIA:

A. Anorexiei nervoase.
B. Bolii pulmonare obstructive cronice.
C. Insuficienței cardiace congestive.
D. Sindroamelor de malabsorbție.
E. Hiperparatiroidismului.

87. O femeie în vârstă de 54 de ani este îndrumată spre clinica de endocrinologie pentru evaluarea osteoporozei, după ce un examen recent pentru durere de spate a evidențiat o fractură de compresie a corpului vertebral T4. Se află în perioada de perimenopauză cu menstruații neregulate și prezintă frecvent episoade de flush. Nu este fumătoare. Starea generală este bună. Greutatea ei este de 70 de kg și înălțimea de 168 cm. A pierdut 5 cm din înălțimea ei maximă. Un examen al densității minerale osoase arată un scor T de -3.5 SD și un scor Z de -2.5 SD. Toate testele următoare sunt indicate pentru evaluarea osteoporozei la această pacientă, CU EXCEPȚIA:

A. Calciului urinar pe 24 de ore.
B. Nivelurilor hormonului foliculo-stimulant și ale celui luteinizant.
C. Calciului seric.
D. Hormonului de stimulare tiroidiană.
E. Nivelului vitaminei D (25-hidroxivitamina D).

88. O femeie albă în vârstă de 45 de ani cere sfatul medicului de familie referitor la riscul său de osteoporoză și necesitatea unei evaluări a densității osoase. Nu a fumat niciodată și consumă alcool doar la evenimente sociale. Are un istoric de astm bronșic moderat-persistent de la vârsta de 12 ani. Se află în prezent pe tratament cu fluticazonă, 44 mg/puf de două ori pe zi, cu un control bun. A avut nevoie ultima oară de o terapie orală cu prednison în urmă cu 6 luni, atunci când un episod de gripă a fost complicat de o criză de astm. A luat prednison pe o durată totală de 14 zile. A avut trei sarcini și doi nou-născuți vii la vârsta de 39, respectiv 41 de ani. În prezent are menstruații neregulate care apar la aproximativ 42 de zile. Nivelul hormonului foliculo-stimulant este de 25 mUI/L și al 17β-estradiolului este de 115 pg/mL în ziua a 12-a a ciclului menstrual. Mama sa și mătușa maternă au fost amândouă diagnosticate cu osteoporoză. Mama sa are și artrită reumatoidă, urmând terapie cu prednison, 5 mg zilnic. Mama sa a suferit o fractură prin compresie la nivelul coloanei lombare la vârsta de 68 de ani. La examenul fizic, nu se decelează modificări. Greutatea ei este de 66.4 kg. Examenele toracic, cardiac, abdominal, muscular și neurologic sunt normale. Ce îi spuneți acestei paciente despre necesitatea unui screening pentru densitatea osoasă?

A. Având în vedere că în prezent se află la perimenopauză, ar trebui să facă un examen pentru densitatea osoasă la fiecare doi ani, până când ajunge la menopauză, iar apoi să-și determine densitometria osoasă anual.
B. Din cauza istoricului său familial, ar trebui să înceapă screeningul densității osoase în fiecare an, începând de acum.
C. Screeningul pentru densitometria osoasă nu este recomandat până când femeia ajunge la menopauză.
D. Nașterile târzii până în decadele a patra și a cincea îi scad riscul de a dezvolta osteoporoză, astfel încât densitometria osoasă nu este recomandată.
E. Faptul că folosește doze mici de glucocorticoizi inhalatori îi crește riscul de osteoporoză de trei ori, deci ar trebui să facă în fiecare an un screening al densității osoase.

89. Care este definiția osteoporozei prin testarea densitometrică osoasă?

A. Un pacient cu o densitate osoasă mai mică decât media grupului de control pentru vârstă, rasă și sex.
B. Un pacient cu o densitate osoasă mai mică de 1.0 deviație standard (SD) sub media grupului de control pentru rasă și sex.
C. Un pacient cu o densitate osoasă mai mică de 1.0 SD sub media grupului de control pentru vârstă, rasă și sex.
D. Un pacient cu o densitate osoasă mai mică de 2.5 SD sub media grupului de control pentru rasă și sex.
E. Un pacient cu o densitate osoasă mai mică de 2.5 SD sub media grupului de control pentru vârstă, rasă și sex.

90. O femeie asiatică în vârstă de 66 de ani solicită tratament pentru osteoporoză. În urma unei căderi și-a fracturat șoldul drept, având nevoie de o intervenție chirurgicală în urmă cu 3 luni. I s-a spus în timpul spitalizării că suferă de osteoporoză, dar anterior nu mai fusese evaluată pentru aceasta. În timpul spitalizării, a dezvoltat o tromboză venoasă profundă (DVT) cu embolie pulmonară, pentru care în prezent ia warfarină. A ajuns la menopauză la vârsta de 52 de ani. Este o fostă fumătoare, renunțând la fumat în urmă cu 6 ani. A fost întotdeauna slabă, iar indicele său curent de masă corporală (IMC) este 19,2 kg/m^2. Examenele de laborator arată: calciu 8,7 mg/dL, fosfat 3 mg/dL, creatinină 0,8 mg/dL și 25-hidroxivitamina D 18 ng/mL (normal > 30 ng/mL). Densitometria osoasă arată un scor T de -3.0. Care este cea mai bună terapie inițială pentru această pacientă?

A. Calcitonină 200 UI intranazal zilnic.
B. Carbonat de calciu 1 200 mg și vitamina D 400 UI zilnic.
C. Etinil estradiol 5 μg și medroxiprogesteron acetat 625 mg zilnic.
D. Raloxifen 60 mg zilnic.
E. Risedronat 35 mg o dată pe săptămână, carbonat de calciu 1 200 mg și vitamina D 400 UI zilnic.

91. Un bărbat în vârstă de 52 de ani prezintă un nivel al fosfatazei alcaline descoperit în timpul unor teste sangvine de rutină anterior obținerii asigurării de viață, după ce și-a schimbat locul de muncă. Are un istoric de hipertensiune arterială și hiperlipidemie. A suferit anterior o colecistectomie pentru litiază biliară. Medicația curentă include losartan 25 mg zilnic, hidroxiclorotiazidă 25 mg zilnic și rosuvastatină 20 mg zilnic. Este fizic activ și are un indice de masă corporală de 25,2 kg/m^2. Se plânge doar de dureri de spate care au fost mai severe în ultima perioadă. Nu a făcut o evaluare pentru durerile de spate. Examenul său fizic este normal. Ficatul are 10 cm la percuție. Este palpabil în inspir profund la marginea costală dreaptă. Se notează că suprafața este netedă. Semnul Murphy este negativ. Nu se observă căldură sau sensibilitate la palparea corpurilor vertebrale lombosacrate. Rezultatele de la laborator arată nivelul fosfatazei alcaline de 468 U/L, al alanin-aminotransferazei de 22 U/L, al aspartat aminotransferazei de 32 U/L, al bilirubinei totale de 1,0 mg/dL, al calciului de 9.4 mg/dL, al fosfatului de 3.2 mg/dL și γ-glutamiltranspeptidazei cu un nivel de 20 U/L. Care este cel mai probabil diagnostic?

A. Reacție adversă la rosuvastatină.
B. Boala Paget.
C. Ciroză biliară primară.
D. Calcul care obstruează canalul biliar comun.
E. Osteomielită vertebrală.

92. Care dintre următoarele teste duce cel mai probabil la diagnosticul pacientului de la întrebarea 91?

A. Colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică.
B. Rezonanță magnetică a coloanei lombosacrale.
C. Radiografie simplă a coloanei lombosacrale.
D. Ecografie a cadranului drept superior.
E. Osteocalcina serică.

93. Care dintre următoarele teste biochimice este cel mai probabil să fie între limitele normale la un individ sănătos și activ care suferă de boala Paget?

A. Fosfataza alcalină serică.
B. Telopeptidul seric C.
C. Calciul seric.
D. Telopeptidul seric N.
E. Osteocalcina serică.

94. O femeie în vârstă de 67 de ani se prezintă la clinică după ce a căzut pe gheață în urmă cu o săptămână. A mers imediat după ce a căzut la departamentul de urgențe local, unde au fost făcute radiografii de șold ce au fost negative pentru fractură sau dislocare. Au arătat fuziunea articulațiilor sacroiliace și trabeculații evidente la nivel iliac, ce se potriveau bolii Paget. S-au efectuat teste metabolice complete, care au arătat o fosfatază alcalină de 257 U/L, cu niveluri normale de calciu și fosfat seric. A fost externată, i s-au recomandat analgezice și a fost îndrumată spre medicul de familie pentru managementul ulterior al descoperirilor radiografice. Se recuperează după căzătură și neagă orice durere sau imobilitate la nivelul articulațiilor șoldului. Afirmă că tatăl său a suferit de o boală osoasă care i-a provocat dureri de cap și pierderea auzului spre sfârșitul vieții. Este foarte îngrijorată de rezultatul radiografiilor și vrea să știe ce semnificație au. Care este cea mai bună strategie de tratament în acest moment?

A. Se inițiază terapie fizică și exerciții fără greutăți pentru a întări șoldul.
B. Se inițiază terapie cu calciu și vitamina D.
C. Se inițiază terapie per os cu bifosfonați.
D. Se inițiază terapie cu prednison 1 mg/kg, doză care se scade în 6 luni.
E. Nu necesită tratament, având în vedere că este asimptomatică.

95. Un bărbat în vârstă de 32 de ani este evaluat în cadrul unei vizite de rutină la clinică pentru factorii de risc coronarieni. Este sănătos și nu raportează consumul de tutun, presiunea sa sistolică este normală și nu are diabet. Din istoricul său familial se notează valori mari ale colesterolului la mama sa și la bunicii materni. Examenul fizic arată xantoame la nivelul tendoanelor. LDL-C este de 387 mg/dL. Care este cea mai probabilă afecțiune genetică la acest pacient?

A. Hipercolesterolemie autozomal dominantă.
B. Deficiența familială de apoB-100.
C. Deficiența familială de lipază hepatică.
D. Hipercolesterolemia familială.
E. Deficiența de lipoprotein lipază.

96. Următoarele sunt cauze potențiale de LDL crescut, CU EXCEPȚIA:

A. Anorexiei nervoase.
B. Cirozei.
C. Hipotiroidismului.
D. Sindromului nefrotic.
E. Diureticelor tiazidice.

97. Un băiat în vârstă de 16 ani este adus la clinică de către părinții săi îngrijorați de greutatea sa. Nu a fost văzut de un medic de mulți ani. Afirmă că a câștigat în greutate din cauza inactivității și că este mai puțin activ din cauza durerii în piept la efort. Nu ia niciun medicament. A fost adoptat, iar părinții săi nu cunosc istoricul medical al părinților săi biologici. Examenul fizic arată hipertensiune arterială de gradul 1 și un indice de masă corporală de 30 kg/m^2. Are xantoame la nivelul mâinilor, al călcâielor și al feselor. Testele de laborator arată: LDL-colesterol 210 mg/dL, creatinină 0,7 mg/dL, bilirubină totală 3,1 mg/dL, haptoglobină > 6 mg/dL și hemoglobină glicozilată de 6,7%. Suspectați o lipoproteinemie ereditară pe baza descoperirilor clinice și de laborator. Pe baza cărui test puteți pune diagnosticul de tulburare primară a lipoproteinelor la acest pacient?

A. Colorația cu roșu de Congo a probei de biopsie din xantoame.
B. Examen CT al ficatului.
C. Analiza pedigree-ului familial.
D. Cromatografie cu gaz.
E. Funcția receptorului LDL în proba de biopsie tegumentară.

98. Un pacient în vârstă de 60 de ani cu gamopatie monoclonală a cărei semnificație este necunoscută, se prezintă pentru control și pentru evaluarea ultimelor teste de laborator. Creatinina este recent crescută la 2,0 mg/dL, potasiul este de 3,7 mg/dL, calciul este de 12,2 mg/dL, LDL-colesterolul este 202 mg/dL și trigliceridele sunt 209 mg/dL. La întrebările ulterioare el raportează tumefacția din jurul ochilor de 3 luni și o urină „spumoasă". La examinare, se descoperă anasarcă. Îngrijorat de un mielom multiplu și un sindrom nefrotic, cereți un raport urinar proteine/creatinină care rezultă a fi 14:1. Ce opțiuni de tratament sunt cele mai adecvate pentru a trata aceste anomalii lipidice?

A. Inhibitor al proteinei de transfer al ester colesterolului.
B. Management prin dietă.
C. Inhibitori de HMG-CoA reductază.
D. Afereză lipidică.
E. Niacină și fibrați.

99. Care dintre următoarele afirmații descrie cel mai bine relația dintre tumorile testiculare și markerii serici?

A. Seminoamele pure produc α-fetoproteină (AFP) sau gonadotropină corionică umană beta (β-hCG) în mai mult de 90% dintre cazuri.
B. Mai mult de 40% dintre tumorile cu celule germinale nonseminomatoase nu produc markeri celulari.
C. Atât β-hCG, cât și AFP ar trebui măsurate pentru urmărirea evoluției tumorii.
D. Măsurarea markerilor tumorali în ziua următoare intervenției chirurgicale pentru boala localizată este utilă pentru determinarea rezecției complete.
E. β-hCG are o utilizare limitată ca marker, deoarece este identică cu hormonul luteinizant uman.

100. Un bărbat în vârstă de 32 de ani se prezintă pentru o masă tumorală la nivel testicular. La examinare, se palpează o masă tumorală nedureroasă de 1 x 2 cm pe suprafața testiculului stâng. Radiografia toracică nu scoate în evidență nicio leziune, iar un examen CT al abdomenului și pelvisului nu arată nicio dovadă de adenopatie retroperitoneală. Nivelul de α-fetoproteină (AFP) este crescut la 400 ng/mL. Gonadotropina corionică umană beta (β-hCG) este normală, la fel și lactat dehidrogenaza (LDH). Pacientul este trimis să facă o orhiectomie. Rezultatul anatomopatologic arată un seminom limitat la nivel testicular. Nivelul de AFP

revine la normal într-un interval adecvat. Care este cel mai adecvat management din acest moment?

A. Radioterapia ganglionilor limfatici retroperitoneali.
B. Chimioterapie adjuvantă.
C. Terapie hormonală.
D. Disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali (RPLND).
E. Examen tomografic cu emisie de pozitroni (PET).

101. Care dintre următoarele afirmații legate de relația dintre cancerul ovarian și mutațiile genei *BRCA* sunt adevărate?

A. Majoritatea femeilor cu mutații *BRCA* au un istoric familial intens pozitiv pentru cancer de sân sau ovarian (sau amândouă).
B. Mai mult de 30% dintre femeile cu cancer ovarian au mutații somatice fie ale *BRCA1*, fie ale *BRCA2*.
C. Ovarectomia profilactică la pacientele cu mutații ale *BRCA* nu le protejează împotriva cancerului de sân.
D. Screeningul prin ecografii seriate și evaluarea markerilor tumorali serici CA-125 eficiente în depistarea bolii într-un stadiu precoce.
E. Femeile cu mutații cunoscute într-o singură alelă a *BRCA1* sau *BRCA2* au un risc de 75% în timpul vieții de a dezvolta cancer ovarian.

102. Următoarele afirmații legate de diagnosticul cancerului uterin sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. Supraviețuirea la cinci ani după intervenția chirurgicală limitată la corpul uterin este de aproximativ 90%.
B. Carcinomul endometrial este cea mai frecventă tumoră malignă ginecologică în Statele Unite.
C. Majoritatea femeilor se prezintă cu amenoree.
D. Tamoxifenul este asociat cu un risc crescut de carcinom endometrial.
E. Expunerea voluntară la estrogeni reprezintă un factor de risc în dezvoltarea carcinomului endometrial.

103. Următoarele afirmații legate de influența factorului genetic asupra obezității sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. Copiii adoptați au un indice de masă corporală mai apropiat de cel al părinților biologici decât de cel al părinților adoptivi.
B. Nivelurile scăzute de leptină și rezistența la leptină sunt asociate cu dezvoltarea obezității.
C. Ereditatea urmărește un pattern de tip mendelian.
D. Gemenii identici au indici de masă corporală similari comparativ cu gemenii dizigoți.
E. La persoanele cu mutații ale genei *ob* se observă debutul precoce al unei obezități severe.

104. Următoarele sindroame sunt asociate cu obezitate, CU EXCEPȚIA:

A. Acromegaliei.
B. Sindromului Cushing.
C. Hipotiroidismului.
D. Insulinomului.
E. Sindromului Prader-Willi.

105. O femeie în vârstă de 34 de ani vine la medicul de familie pentru consiliere legată de scăderea ponderală. A luat aproximativ 36 de kg în greutate în timpul primei sale sarcini în urmă cu 6 ani și nu a reușit să scadă în greutate. Anterior acelei perioade, ea și-a menținut o greutate de 70 de kg la o înălțime de 170 cm (IMC 23,6 kg/m^2). Greutatea sa actuală este de 110 kg (IMC 36,8 kg/m^2). Nu are alt istoric medical în afară de cel legat de obezitate. Ia contraceptive orale și nu fumează. Care este cea mai eficientă strategie pentru a scădea în greutate la această pacientă?

A. O dietă cu un conținut foarte scăzut în calorii (≤ 800 kcal/zi) cu o formulă personală.
B. Recomandare pentru chirurgie bariatrică.
C. Obiectivul de a atinge greutatea dinaintea sarcinii în 6 luni.
D. Inițierea unui plan de exerciții de 150 minute de activitate săptămânală moderată ca intensitate, fără să-și modifice obiceiurile alimentare.
E. Scăderea consumului caloric cu 500-1 000 kcal/zi pentru a obține o scădere ponderală de 0,5-1 kg pe săptămână.

106. O femeie în vârstă de 44 de ani cere o evaluare pentru o intervenție bariatrică. A încercat o varietate de diete în trecut, dar a eșuat în a-și menține greutatea corporală. Este tratată pentru hipertensiune arterială și hipercolesterolemie și este îngrijorată că va dezvolta diabet dacă nu scade în greutate. Înălțimea ei este de 162,5 cm și greutatea – de 122 kg (IMC 44,6 kg/m^2). Ce sfat i-ați da în ceea ce privește beneficiile și riscurile procedurii chirurgicale bariatrice?

A. O intervenție chirurgicală restrictivă este la fel de eficientă ca o intervenție malabsorbtiv-restrictivă.
B. O gastroplastie prin bandare verticală este cea mai eficientă intervenție chirurgicală restrictivă.
C. Toate tipurile de intervenții bariatrice sunt asociate cu deficite ale micronutrimentelor care necesită o substituție pentru tot restul vieții.
D. Media scăderii ponderale după chirurgia bariatrică este de 30-35% și 60% dintre indivizi sunt capabili să-și mențină scăderea ponderală la 6 ani.
E. Mortalitatea asociată cu intervenția bariatrică este de aproximativ 2%.

107. Un bărbat în vârstă de 81 de ani este internat în spital pentru modificarea statusului mintal. A fost găsit confuz și letargic la domiciliu de către fiul său. Istoricul său medical este semnificativ prin prezența unui cancer de prostată metastazat. Medicația pacientului include injecții periodice intramusculare cu goselerină. La examinare, este afebril. Presiunea sangvină este de 110/50 mmHg, iar pulsul este de 110 bătăi/minut. Este letargic și minim responsiv la fricțiunea sternală. Are afectare bitemporală și mucoasele sunt uscate. La examenul neurologic, este obnubilat. Pacientul are reflexul faringian intact și retrage toate cele patru membre la aplicarea unui stimul dureros. Tonusul rectal este normal. Valorile de laborator sunt: creatinina – 4,2 mg/dL, calciul – 14,4 mEq/L și o albumină de 2,6 g/dL. Următorii pași sunt adecvați pentru managementul inițial, CU EXCEPȚIA:

A. Soluție salină normală.
B. Pamidronat.
C. Furosemid atunci când pacientul este euvolemic.
D. Calcitonină.
E. Dexametazonă.

108. Un bărbat în vârstă de 55 de ani este găsit cu un calciu seric de 13,0 mg/dL după ce s-a prezentat la clinică pentru fatigabilitate și senzație de sete în ultima lună. O radiografie toracică arată o masă tumorală de 4 cm în lobul drept inferior. Care dintre următoarele teste serice este cel mai probabil să identifice cauza hipercalcemiei?

A. Hormon adrenocorticotropic (ACTH).
B. Hormon antidiuretic (ADH).
C. Factor de creștere insulin-like.
D. Hormon paratiroidian (PTH).
E. Proteina legată de hormonul paratiroidian. (PTH-rp)

RĂSPUNSURI

1. Răspunsul este D.
(*Cap. 1*) Controlul prin feedback poate să fie pozitiv sau negativ. Calea principală de control al hormonilor este feedbackul negativ. De exemplu, când nivelul unui hormon steroid este detectat de hipotalamus ca fiind scăzut, se descarcă un hormon de eliberare care are efect asupra eliberării de hormon stimulant din glanda pituitară, iar glanda țintă secretă hormonul steroid astfel încât nivelul plasmatic al acestuia crește. Apoi, hipotalamusul detectează această schimbare și scade descărcarea hormonului de eliberare. Astfel sunt controlate de sistemul endocrin nivelurile de hormon tiroidian, cortizol, steroizi gonadali și hormon de creștere. Axa renină-angiotensină-aldosteron este independentă față de glanda pituitară și de hipotalamus și implică ficatul, plămânii și rinichii.

2. Răspunsul este E.
(*Cap. 1*) Rezistența hormonală poate fi cauzată de mutațiile receptorului, ale căilor de semnalizare sau cel mai frecvent de modificările postreceptor. Diabetul zaharat de tip 2 și rezistența la leptină sunt exemple de modificări postreceptor, determinând astfel rezistență hormonală. Feocromocitomul și boala Graves sunt exemple ale hiperfuncției de organ, tiroidita Hashimoto și sindromul Sheehan sunt exemple de hipofuncție a unui organ. În cazul sindromului Sheenan, organul afectat este glanda pituitară.

3. Răspunsul este C.
(*Cap. 1*) Pulsurile intermitente de GnRH sunt necesare menținerii sensibilității glandei pituitare la hormoni. Expunerea continuă la GnRH determină desensibilizarea la gonadotropi a glandei pituitare, ceea ce în ultimul rând duce la niveluri scăzute de testosteron. Relația dintre GnRH și LH/FSH reprezintă o buclă de feedback pozitiv în care GnRH determină secreția de LH și FSH. Translocația receptorului din citoplasmă în nucleu se realizează în cazul anumitor hormoni (de exemplu, glucocorticoizi); oricum, acest fenomen care implică receptorul nu este specific niciunui mecanism de reglare. GnRH nu stimulează producția de globulină legată de hormonii sexuali. Mai departe, deși globulinele de legare pot să scadă cantitatea de hormon legat măsurat din ser, niveluri anormale de globuline de legare nu au nicio semnificație clinică, deoarece nivelul de hormon liber crește de obicei.

4. Răspunsul este B.
(*Cap. 1*) Cu câteva excepții, legarea hormonală este specifică unui singur tip de receptor nuclear. Hormonii mineralocorticoizi-glucocorticoizi sunt o excepție remarcabilă, deoarece receptorul mineralocorticoid are o afinitate mare pentru cel glucocorticoid, dar nu mai mare. O enzimă (11β-hidroxisteroid dehidrogenaza), localizată în tubulii renali, inactivează glucocorticoidul, permițând astfel un răspuns selectiv pentru mineralocorticoid. Atunci când există un exces de glucocorticoizi, enzima se suprasaturează și glucocorticoidul poate avea efecte de tip mineralocorticoid. Acest efect este unul opus, comparativ cu receptorul de estrogen, la care diferiți compuși determină căi unice de transcripție. Hormonii mineralocorticoizi nu au proteine serice de legare. Exemple de hormoni care circulă legați de proteine serice sunt: T_4, T_3, cortizolul, estrogenul și hormonul de creștere. Majoritatea anomaliilor de proteine de legare au consecințe clinice nesemnificative, deoarece concentrațiile libere ale hormonului adesea rămân normale.

5. Răspunsul este C.
(*Cap. 2*) Hormonii produși de glanda pituitară anterioară includ: hormonul adrenocorticotrop, hormonul stimulant

al tiroidei, hormonul luteinizant, hormonul foliculostimulant, prolactina și hormonul de creștere. Hipofiza posterioară produce vasopresină și oxitocină. Hipofiza anterioară și posterioară au surse vasculare diferite, iar cea posterioară este direct inervată de neuroni hipotalamici prin intermediul tijei pituitare, ceea ce o face susceptibilă la disfuncții legate de stres. Controlul hipotalamic al funcției hipofizei anterioare se realizează prin secreție de hormoni; astfel este mai puțin susceptibilă la injuria traumatică.

6. Răspunsul este B.
(*Cap. 2*) Pacienta prezintă semne de sindrom Sheenan postpartum. În cadrul acestui sindrom, glanda hipofiză hiperplaziată postpartum are un risc crescut pentru hemoragie și/sau infarct. Acestea duc la modificări vizuale bilateral, dureri de cap și semne meningeale. Se poate observa oftalmoplegia. În cazurile severe, pot fi observate colapsul cardiovascular și niveluri alterate ale conștienței. Determinările laboratorului arată frecvent hipoglicemie. CT sau RMN pituitar pot evidenția semne de hemoragie selară dacă acestea sunt prezente. Poate fi observată implicarea tuturor hormonilor pituitari, deși semnele cele mai frecvente găsite în faza acută sunt hipoglicemia și hipertensiunea, cauzate de insuficiența hormonului adrenocorticotrop. Hipoglicemia și hipotensiunea prezente la acest caz sugerează insuficiența sistemului glucocorticoid; astfel, tratamentul cu un corticosteroid este indicat. Nu există dovezi de sepsis; antibioticele și drotrecogin alfa nu sunt indicate. Dacă hematocritul este normal și nu există dovezi de hemoragie masivă, transfuzia de eritrocite cel mai probabil nu va fi de ajutor. Deși producția de hormon stimulator al tiroidei este fără îndoială scăzută la această pacientă, prima grijă trebuie să fie substituția glucocorticoizilor.

7. Răspunsul este D.
(*Cap. 2*) Prezentarea unui adenom hipofizar funcțional include acromegalia, la fel ca în cazul acestui pacient, prolactinom și sindrom Cushing. Hipersecreția hormonului de creștere stă la baza acestui sindrom la pacienții cu mase tumorale localizate la nivel hipofizar, deși a fost raportată producția ectopică de hormon de creștere, mai ales de la nivelul tumorilor. Deoarece hormonul de creștere este secretat sub formă de pulsații, obținerea la întâmplare a unor niveluri serice nu este de încredere. Astfel, mediatorul efectelor sistemice din aval al hormonului de creștere, IGF-1, este măsurat pentru evidențierea excesului hormonului de creștere. IGF-1 este sintetizat la nivel hepatic ca răspuns la stimularea hormonului de creștere. Un test de toleranță orală la glucoză obținut la 0, 30 și 60 de minute poate de asemenea fi folosit pentru screeningul acromegaliei, deoarece persoanele normale ar trebui să sufere inhibiția hormonului de creștere la acest test. Nivelul prolactinei serice este de ajutor în screeningul prolactinoamelor; cortizolul urinar liber pe 24 de ore și testul pentru ACTH sunt utile pentru screeningul bolii Cushing.

8. Răspunsul este B.
(*Cap. 2*) Hiperprolactinemia este cel mai frecvent sindrom de hipersecreție hormonală hipofizară atât la femei, cât și la bărbați. Deși adenomul hipofizar reprezintă o cauză frecventă, există câteva etiologii posibil reversibile, fiziologice și induse medicamentos. Prolactina este crescută în mod normal în timpul sarcinii și al lactației, deși nivelurile ar trebui să revină la normal în 6 luni de la oprirea alăptării. Stimularea mamelonară, somnul și stresul pot toate să crească nivelurile de prolactină. Afecțiuni sistemice precum insuficiența renală cronică și ciroza pot determina și ele niveluri crescute de prolactină. Nivelul de prolactină este de asemenea crescut după convulsii generalizate, fapt ce poate fi util în evaluarea unei pseudoconvulsii. Hipersecreția indusă medicamentos se asociază cu blocanții receptorului pentru dopamină, inhibitorii sintezei de dopamină, opiacee, antagoniști H_2, imipramină, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei și blocanții canalelor de calciu. Afectarea tijei hipotalamo-hipofizare poate de asemenea provoca hiperprolactinemie. Chistul Rathke, o leziune benignă intraselară, poate produce anomalii endocrinologice similare adenoamelor hipofizare.

9. Răspunsul este E.
(*Cap. 2*) Tumorile derivate din celulele lactotrope ale hipofizei reprezintă jumătate dintre tumorile hipofizare funcționale și cel mai frecvent afectează femeile. Cele mai comune forme de prezentare sunt amenoreea, infertilitatea și/sau galactoreea. Microadenoamele progresează rar spre macroadenoame. Pentru boala simptomatică, obiectivele principale ale terapiei sunt controlul hiperprolactinemiei, reducerea dimensiunii tumorale, restabilirea menstrei și a fertilității și rezolvarea galactoreei. În mod normal, agoniștii orali ai dopaminei, precum cabergolina și bromocriptina, sunt folosiți în acest sens.

10. Răspunsul este C.
(*Cap. 2*) Deficitul de hormon de creștere la adult este cauzat de obicei de afecțiuni hipotalamice sau hipofizare. Deoarece hormonul de creștere nu mai are rol în atingerea staturii finale, prezentarea este diferită de cea a deficitului hormonului de creștere la copii. Deși hormonul de creștere are efecte tisulare directe, acesta acționează în principal prin creșterea secreției de IGF-1, care la rândul său stimulează lipoliza, crește acizii grași circulanți, reduce țesutul adipos omintal și îmbunătățește masa musculară. Astfel, deficitul hormonului de creștere determină efecte opuse. În plus, hipertensiunea, disfuncția ventriculară stângă și nivelurile crescute de fibrinogen plasmatic pot fi și ele prezente în cadrul deficitului hormonal. Poate apărea și reducerea densității minerale osoase, dar nu mare, la adulții cu deficit de hormon de creștere.

11. Răspunsul este E.
(*Cap. 2*) Pacientul se prezintă clinic cu un tablou ce se potrivește sindromului Cushing. Deși multe cazuri de creșteri inadecvate de ACTH sunt cauzate de tumori hipofizare, o proporție substanțială sunt din cauza secreției ectopice de ACTH. Indicii care duc la acest diagnostic includ debutul rapid al caracteristicilor hipercorticismului cu hiperpigmentare cutanată și miopatie severă. În plus, hipertensiunea, alcaloza metabolică hipokaliemică, intoleranța la glucoză și edemele sunt mai importante în cadrul secreției ectopice de ACTH decât în tumorile hipofizare. Potasiul seric sub 3, 3 mmol/L este prezent în 70% dintre cazurile de ACTH ectopic, dar în mai puțin de 10% dintre sindroamele Cushing hipofizar-dependente. Nivelurile de ACTH vor fi crescute, acestea stând la baza ambelor tipuri de sindrom Cushing. Hormonul de eliberare a corticotropinei este rar cauza sindromului Cushing. Din păcate, RMN-ul glandei hipofizare nu vede leziuni mai mici de 2 mm; astfel, recoltarea ocazională din venele pietroase inferioare este necesară, dar acest lucru nu este indicat în cazul prezentat la acest moment al evaluării.

12. Răspunsul este C.
(*Cap. 2*) Pacienta are panhipopituitarism și nu poate să producă TSH; astfel, nivelul ei plasmatic de TSH va fi întotdeauna scăzut, în ciuda substituției adecvate de T_4. Un nivel de T_4 liber va permite să aflăm dacă nivelul său plasmatic se află în intervalul normal pentru hormoni tiroidieni. Acestea, împreună cu simptomele sale, vor fi de ajutor în determinarea corectă a levotiroxinei. Nu există dovezi de recurență clinică a bolii; astfel RMN nu este de ajutor. Este improbabil ca ea să aibă o afecțiune tiroidiană primară, iar nivelul de T_4 este necunoscut în prezent, deci evaluarea prin captare tiroidiană nu este indicată la acest moment.

13. Răspunsul este A.
(*Cap. 2*) Diagnosticul sindromului Cushing se bazează pe dovedirea hipercorticismului endogen. Din toate cele posibile, cel mai precis test cu raport bun cost-eficiență este cortizolul liber urinar pe 24 de ore. Eșecul supresiei cortizolului matinal plasmatic după supresia din timpul nopții cu 1 mg de dexametazonă este o alternativă. Cele mai multe adenoame hipofizare secretante de ACTH au un diametru mai mic de 5 mm și aproximativ jumătate nu sunt identificate chiar de către sensibilitatea unui RMN. Mai departe, deoarece microadenoamele incidentale au o localizare frecventă la nivel hipofizar, prezența unei mici anomalii pe RMN poate să nu stabilească sursa producției de ACTH. Nivelurile plasmatice bazale de ACTH sunt folosite pentru a deosebi între o sursă de hipercorticism ACTH-independentă (suprarenală sau glucocorticoizi exogeni) și una ACTH-dependentă (adenom, ACTH ectopic). Nivelurile bazale medii de ACTH sunt mai mari la pacienții cu producție ectopică de ACTH decât la pacienții cu adenom hipofizar secretant de ACTH. Există totuși o suprapunere importantă între nivelurile de ACTH, astfel că acest test nu ar trebui folosit ca un test inițial în diagnostic. Rar, pacienții au sindrom Cushing și ACTH crescut din cauza unei tumori ce secretă CRH. În acest caz, nivelul de CRH este crescut. Recoltarea de la nivelul venei pietroase inferioare poate fi folosită pentru a identifica sursa hipofizară a secreției de ACTH atunci când examenele imagistice nu descoperă sursa.

14. Răspunsul este B.
(*Cap. 2*) Identificarea unei șei turcești goale este frecvent rezultatul unei descoperiri accidentale la RMN. Tipic, acești pacienți vor avea o funcție hipofizară normală și trebuie liniștiți în acest sens. Este probabil ca marginea ce înconjoară țesutul hipofizar să fie normală din punct de vedere funcțional. O șa turcească goală poate atrage atenția asupra debutului hipopituitarismului, iar rezultatele de laborator trebuie atent urmărite. Doar dacă starea ei clinică nu se modifică, repetarea RMN-ului nu este indicată. O malignitate endocrină este improbabilă, iar chirurgia nu face parte din managementul unei șei turcești goale.

15. Răspunsul este A.
(*Cap. 3*) Acest pacient se prezintă cu un tablou clasic pentru un caz de diabet insipid idiopatic cu o frecvență urinară crescută de mai mult timp, sete, enurezis și nicturie. Pacienții pot raporta de asemenea fatigabilitate din cauza frecventelor treziri din cursul nopții. Diabetul insipid poate fi de cauză nefrogenică sau centrală, deși prezentarea acestui caz nu este specifică niciuneia dintre cele două etiologii. Diabetul insipid este confirmat prin măsurarea volumului urinar pe 24 de ore, ceea ce înseamnă mai mult de 50 mg/kg pe zi (3 500 mL la un bărbat de 70 kg) și o osmolaritate mai mare de 300 mosmol/L. Pentru a diferenția diabetul insipid nefrogenic de cel central, istoricul este important în a identifica existența unui traumatism cranian anterior, a unei intervenții neurochirurgicale sau a unei afecțiuni granulomatoase ce a putut afecta neurohipofiza sau care poate sugera un tratament de tipul litiului, cunoscut ca determinant al diabetului insipid. În testul deprivării la lichide sunt măsurate din oră în oră excreția urinară, greutatea corporală, osmolaritatea plasmatică și/sau concentrația de sodiu și osmolaritatea urinară. Dacă deprivarea de fluide confirmă persistența creșterii osmolarității urinare, atunci diabetul insipid sever este din nou confirmat. Desmopresina poate fi administrată în acest moment dacă variabilele electrolitice, urinare și clinice au fost corectate, boala centrală fiind confirmată. În diabetul insipid de tip nefrogen, există un răspuns minim la ADH, având în vedere că defectul major se află la nivel renal. MRI al creierului nu este util decât după ce s-a confirmat afecțiunea de tip central.

16. Răspunsul este B.
(*Cap. 3*) Acest pacient se prezintă cu diabet insipid acut de cauză centrală (DI) în contextul AMML. RMN va arăta cel mai probabil un clorom (tumoră mieloidă frecvent observată în cadrul AMML) în hipofiza posterioară,

mai ales având în vedere istoricul său de alți noduli tumorali în afara măduvei osoase. Urina este diluată datorită deficitului de ADH, ceea ce duce la hipernatremie. Statusul mintal alterat este cel mai probabil cauzat de hipernatremie, care se dezvoltă tipic în cadrul DI central, deoarece aportul lichidian nu poate ține pasul cu excreția urinară, care poate ajunge la 5 L/zi. Substituția imediată a ADH sub formă de desmopresină va confirma diagnosticul de DI central, dacă excreția urinară scade determinând o ameliorare a simptomelor. Desmopresina poate fi administrată nazal sau intravenos cu un debut rapid al acțiunii. Hidroclorotiazida este utilizată în DI nefrogenic pentru a crește sodiul proximal și reabsorbția apei. ATRA este folosită pentru tratamentul leucemiei promielocitice acute. Hidrocortizonul ar fi terapia de bază pentru criza addisoniană acută, și nu pentru DI central. Litiul este o cauză cunoscută de DI nefrogenic.

17. Răspunsul este B.

(*Cap. 4*) Deficiențele nutriționale și maternale de iod sunt comune în multe părți ale lumii în dezvoltare și, atunci când sunt severe, pot cauza cretinism, caracterizat prin retard mintal și de creștere, dar se poate preveni prin administrarea de iod și/sau hormoni tiroidieni timpuriu în cursul vieții. Deficiența concomitentă de seleniu poate contribui la manifestările neurologice. Suplimentarea cu iod a pâinii, a sării și a altor alimente a scăzut marcat rata acestei boli. Boala beriberi este o tulburare a sistemului nervos cauzată de deficiența de tiamină în dietă. Scorbutul este cauzat de deficiența de vitamină C. Deficiența de folat la femeile însărcinate se asociază cu un risc crescut de travaliu înainte de termen și un număr de malformații congenitale, cele mai notabile incluzând defecte ale tubului neural. Suplimentarea cu folat poate scădea riscul de spina bifida, anencefalie, boli cardiace congenitale, buză despicată și malformații ale membrelor. Deficiența de vitamină A este o cauză comună de cecitate în țările în dezvoltare.

18. Răspunsul este E.

(*Cap. 4*) T_4 este secretat de glanda tiroidă în cantități de aproximativ 20 de ori mai mari decât T_3. Ambii hormoni sunt legați de proteinele plasmatice, inclusiv de albumină, transtiretină și proteina de legare a tiroxinei. Proteina de legare a tiroxinei are o afinitate mai mare pentru T_4, astfel că, în ciuda concentrației scăzute, aceasta poartă aproximativ 80% din hormon în plasmă. Este urmată de albumină și apoi de transtiretină. Femeile însărcinate pot fi eutiroidiene cu un nivel ridicat al T_4, din cauza creșterii globulinei ce leagă hormonii tiroidieni. T_3 este mai puțin legat de proteine decât T_4. Hormonul nelegat de proteine este considerat a fi disponibil biologic pentru țesuturi, iar normalizarea fracției nelegate este țelul principal al mecanismelor homeostatice. Măsurarea T_4 liber este mai relevantă din punct de vedere biologic decât nivelul total al T_4. Peroxidaza tiroidiană este o enzimă din cadrul tiroidei, implicată în organificarea iodului.

19. Răspunsul este C.

(*Cap. 4*) Există un număr de patologii asociate cu funcția normală a tiroidei, dar nu și hipertiroxinemia. Deși unele dintre acestea se asociază cu hipertiroidism clinic, multe dintre ele prezintă doar un nivel crescut de T_4 total și o conversie normală la T_3 și astfel se prezintă clinic normal. Orice poate crește producția hepatică de globulină ce leagă hormonii tiroidieni va produce un nivel crescut de T_4 total și un nivel normal de T_4 liber și T_3. În această categorie intră sarcina, contraceptivele orale ce conțin estrogeni, ciroza și producția familială excesivă a globulinei ce leagă hormonii tiroidieni. Hipertiroxinemia disalbuminemică familială are ca rezultat mutații ale albuminei și un nivel crescut de T_4 cu T_4 liber și T_3 normale. Sindromul bolnav-eutiroid apare în boli medicale și psihiatrice acute. În acest sindrom întâlnim un nivel crescut tranzitoriu de T_4 liber și TSH scăzut. T_4 și T_3 pot fi scăzute, în mod particular mai târziu în evoluția bolii.

20. Răspunsul este D.

(*Cap. 4*) Deficiența de iod rămâne cea mai comună cauză de hipotiroidism în lume. Este întâlnită cu o frecvență relativ mare chiar și în țările dezvoltate, inclusiv în Europa. În ariile cu suficiență de iod, bolile autoimune (tiroidita Hashimoto) și hipotiroidismul iatrogen sunt cauzele cele mai comune.

21. Răspunsul este B.

(*Cap. 4*) Există mai multe efecte importante ale hormonilor tiroidieni (sau ale absenței lor) asupra sistemului cardiovascular. Este important de reținut că hipotiroidismul se asociază cu bradicardia și scăderea contractilității miocardice și astfel cu un volum bătaie redus. Rezistența periferică crescută poate fi acompaniată de hipertensiune sistemică, în mod particular hipertensiune diastolică în hipotiroidism. La aproximativ 30% dintre pacienții cu hipotiroidism întâlnim efuzii pericardiale, dar rareori cauzează scăderea funcției cardiace. La pacienții hipotiroidieni fluxul sangvin este divagat de la piele și astfel produce extremități reci.

22. Răspunsul este B.

(*Cap. 4*) Cea mai comună cauză de hipotiroidism în Statele Unite este tiroidita autoimună, din moment ce este o arie suplimentată cu iod. Deși în stadiile incipiente ale bolii o radioscanare poate arăta asimilarea crescută din cauza infiltratului limfocitar, în acest punct al tulburării, când infiltratul este „suprasaturat", este probabil să se găsească foarte puține date la scanare. Astfel, o ultrasonografie a tiroidei ar fi folositoare doar pentru prezumpția de gușă multinodulară. Anticorpii antitiroid peroxidază se întâlnesc des la pacienții cu tiroidită autoimună, în timp ce anticorpii antitireoglobulină se întâlnesc mult mai rar. Anticorpii antitireoglobulină se întâlnesc și în alte patologii tiroidiene (boala Graves, tireotoxicoză), cât și în boli sistemice autoimune (LES). Tiroglobulina este eliberată de tiroidă în toate tipurile de tireotoxicoză,

cu excepția bolilor false. Acest pacient, cu toate acestea, a fost hipotiroidian și astfel nivelul seric al tiroglobulinei nu este folositor.

23. Răspunsul este D.
(*Cap. 4*) O creștere a nivelului de TSH la pacientul cu hipotiroidism, care a fost stabil în dozare pentru mulți ani până acum, sugerează un eșec de complianță la tratament, o dificultate a absorbției din cauza unei boli intestinale sau o interacțiune a medicației sau o interacțiune medicament-medicament ce afectează clearence-ul. Pacienții cu un index de masă corporală normal ce iau mai mult de 200 µg de levotiroxină pe zi și au un nivel crescut de TSH sugerează lipsa complianței. Asemenea pacienți ar trebui încurajați să ia două tablete o dată în ziua în care își amintesc, pentru a încerca să se apropie de doza săptămânală recomandată. Timpul de înjumătățire prelungit al acestui medicament face ca această practică să fie sigură. Alte cauze de necesitate crescută de tiroxină includ malabsorbția, precum în boala celiacă sau în intervenții chirurgicale asupra intestinului subțire, terapia cu estrogen și medicamente care interferează cu absorbția T_4 (de exemplu, sulfat feros și colestiramina) sau cu clearance-ul, precum lovastatin, amiodaronă, carbamazepină și fenitoin.

24. Răspunsul este A.
(*Cap. 4*) Pacientul se află în comă mixedematoasă. Această tulburare de hipotiroidism profund apare cel mai frecvent la bătrâni și deseori putem identifica un factor precipitant precum infarctul miocardic sau infecțiile. Manifestările clinice includ: alterarea stării de conștiență, bradicardia și hipotermia. Managementul include repleția de hormon tiroidian prin levotiroxină i.v., dar și suplimentarea cu glucocorticoizi din cauza alterării rezervei adrenale în hipotiroidismul sever. Trebuie tratată cu atenție reîncălzirea, pentru că ar putea precipita colapsul cardiovascular. Astfel, este indicat să se utilizeze încălzirea externă doar dacă temperatura este mai mică de 30°C. Se poate folosi soluție salină hipertonică și glucoză dacă hiponatremia și hipoglicemia sunt grave; cu toate acestea, soluțiile hipotone ar trebui evitate, pentru că pot înrăutăți retenția de fluide. Din cauza faptului că metabolismul multor substanțe este redus marcat, sedarea ar trebui evitată sau minimizată. În mod similar, nivelurile sangvine ale medicamentelor trebuie monitorizate atunci când acest lucru este posibil.

25. Răspunsul este A.
(*Cap. 4*) Pacienții cu boală Graves produc imunoglobuline care stimulează tiroida. Astfel, aceștia produc niveluri mai mari de T_4 în comparație cu populația normală. Ca rezultat, mulți pacienți cu boala Graves suferă de o deficiență ușoară de iod, iar producția de T_4 este limitată de disponibilitatea iodului. Expunerea la substanță de contrast iodurată reversează deficiența de iod și poate precipita înrăutățirea hipertiroidismului. În plus, anularea deficienței ușoare de iod poate face ca terapia cu I-125 pentru boala Graves să aibă mai puțin succes din cauza faptului că aportul tiroidian de iod este diminuat de statutul de repleție de iod.

26. Răspunsul este C.
(*Cap. 4*) Hipertiroidismul se asociază cu complicații cardiovasculare, inclusiv tahicardie, palpitații, debit cardiac crescut, presiune lărgită a pulsului și murmur aortic sistolic. Acest lucru poate duce la agravarea anginei la pacienții predispuși. Fibrilația atrială este mai comună la pacienții cu vârste mai mari de 50 de ani, iar tratamentul stării tiroidiene va duce la anularea fibrilației atriale la jumătate dintre pacienți, fapt ce sugerează existența unei boli cardiace latente la pacienții neconvertiți.

27. Răspunsul este B.
(*Cap. 4*) Deși retracția pleoapelor se poate întâlni în orice tip de hipertiroidism, boala Graves se asociază cu semne oftalmologice specifice, care se presupune că se datorează interacțiunii autoanticorpilor cu mușchii periorbitali. Debutul oftalmopatiei din boala Graves poate fi înainte sau după hipertiroidism și foarte rar poate să nu fie asociat cu acesta deloc și să fie pur și simplu efectul prezenței autoanticorpilor pe mușchii periorbitali. Caracteristicile mai subtile includ ochii nisipoși, disconfort și excesul de lacrimație. Proptoza apare la o treime din pacienți și poate avea ca rezultat abraziunea corneeană dacă există eșec de închidere al ochilor, mai ales în somn. Cea mai serioasă manifestare este compresia nervului optic în apexul orbitei, ceea ce poate duce la edem papilar și cecitate permanentă dacă nu este tratată.

28. Răspunsul este C.
(*Cap. 4*) Principalele medicamente antitiroidiene folosite în tratamentul bolii Graves sunt propiltiouracilul, carbimazolul și metabolitul activ al acestuia, metimazolul. Toate acționează prin inhibarea tiroid-peroxidazei. În timp ce propiltiouracilul reduce, de asemenea, și conversia periferică a T_4 în T_3, acesta nu este mecanismul său major de acțiune și nu este responsabil pentru majoritatea utilității medicamentelor în terapia bolii Graves.

29. Răspunsul este C.
(*Cap. 4*) Sindromul bolii eutiroidiene poate apărea în orice boală acută, severă. Anomaliile nivelului de TSH circulant și de hormon tiroidian se consideră a fi rezultatul eliberării de citokine ca răspuns la un stres major. Pot apărea mai multe anomalii. Cel mai comun tipar hormonal este descreșterea nivelului total și liber de T_3, în timp ce conversia periferică a T_4 către T_3 este alterată. Teleologic, scăderea T_3, cel mai activ hormon tiroidian, se consideră a limita catabolismul la pacienții înfometați sau bolnavi. Nivelul TSH poate varia dramatic, de la 0,1 până la 20 mU/L, în funcție de timpul în care este măsurat pe parcursul evoluției bolii. Pacienții foarte bolnavi pot prezenta o descreștere a nivelurilor de T_4. Acest pacient are fără îndoială o funcție tiroidiană anormală, ca rezultat al accidentului în care a fost implicat. Nu există nicio

indicație pentru obținerea mai multor date imagistice în acest caz. Steroizii nu au niciun rol. Managementul cel mai adecvat cuprinde simpla observație. De-a lungul săptămânilor sau al lunilor, în timp ce pacientul se recuperează, funcția tiroidiană va reveni la normal.

30 și 31. Răspunsul este E și, respectiv, B

(*Cap. 4*) Tiroidita subacută, cunoscută și sub numele de tiroidită de Quervain, tiroidita granulomatoasă sau tiroidita virală, este o tulburare ce prezintă mai multe faze; apare de trei ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Mai multe virusuri au fost implicate, dar niciunul nu a fost identificat ca fiind factorul declanșator al tiroiditei subacute. Diagnosticul poate fi trecut cu vederea la unii pacienți, de vreme ce simptomele mimează faringita și frecvent cursul acesteia este benign. La această pacientă diagnosticul de boală Graves este improbabil, dat fiind nivelul ei crescut de TSH și panelului negativ de anticorpi. Ar trebui luat în considerare hipotiroidismul autoimun; cu toatea acestea, tempoul bolii sale, sensibilitatea la examinare a tiroidei și boala virală ce a precedat simptomele fac ca acest diagnostic să fie puțin probabil. Angina Ludwig este o infecție bacteriană cu potențial vital al spațiului retrofaringian și submandibular, deseori precedată de o infecție dentară. Febra zgârieturilor de pisică este de obicei o tulburare benignă, care se prezintă cu limfadenopatie, febră și indispoziție. Este produsă de *Bartonella henselae* și se transmite frecvent de la zgârieturile de pisică ce penetrează epidermul. Nu va cauza creșterea TSH. Tiroidita subacută se poate prezenta cu hipotiroidism, tirotoxicoză sau niciuna. În prima fază a bolii, inflamația tiroidei duce la distrucție foliculară și cliberare de hormon tiroidian. Tireotoxicoza urmează. În a doua fază, tiroida este golită de hormoni și astfel rezultă hipotiroidismul. În mod normal urmează o fază de recuperare în care scăderea inflamației permite foliculilor să se vindece și să regenereze hormonii.

32. Răspunsul este B.

(*Cap. 4*) Tiroidita subacută, cunoscută și sub numele de tiroidită de Quervain, tiroidita granulomatoasă sau tiroidita virală, se caracterizează clinic prin febră, simptome constituționale și o tiroidă mărită, dureroasă. Se crede că etiologia este o infecție virală. Vârful de incidență se află între 30 și 50 de ani, iar femeile sunt afectate mai frecvent decât bărbații. Simptomele depind de faza bolii. În timpul fazei inițiale, de distrucție foliculară, există o eliberare de tireoglobulină și hormoni tiroidieni. Ca rezultat, există un nivel circulant crescut de T_4 și T_3 cu supresia concomitentă a TSH. Simptomele tireotoxicozei predomină în acest punct. Asimilarea de radioiod este scăzută sau nedectabilă. După câteva săptămâni, hormonii tiroidieni sunt epuizați și urmează o fază de hipotiroidism cu un nivel scăzut de T_4 liber și creșterea moderată a TSH. Asimilarea de iod revine la normal. În final, după 4-6 luni, nivelurile hormonilor tiroidieni și ale TSH-ului revin la normal, în timp ce boala dispare. Pacientul A este caracteristic cu faza tireotoxică a tiroiditei subacute, cu excepția asimilării crescute de iod. Pacientul C este mai caracteristic bolii Graves cu supresia TSH, o asimilare crescută și cu creșterea hormonilor tiroidieni ca rezultat al stimulării imunoglobulinelor. Pacientul D este caracteristic neoplasmului. Pacientul E este caracteristic hipotiroidismului central.

33. Răspunsul este E.

(*Cap. 4*) Nodulii tiroidieni se întâlnesc la 5% dintre pacienți. Nodulii devin mai comuni cu vârsta, la femei și în zonele cu deficiență de iod. Dată fiind prevalența acestora, costul screeningului și cursul în general benign al majorității acestora, alegerea și trimiterea către un asemenea test sunt discutabile. Un procentaj mic dintre nodulii descoperiți accidental vor reprezenta cancer tiroidian totuși. TSH ar trebui să fie primul test atunci când se dorește detectarea unui nodul tiroidian. Majoritatea pacienților vor avea teste funcționale tiroidiene normale. În cazul în care întâlnim un TSH normal, aspirația cu ac subțire și biopsia ghidată de ultrasunete pot fi efectuate. Dacă TSH este scăzut, ar trebui efectuată o scanare cu radionuclid pentru a identifica dacă nodulul este sursa hiperfuncției tiroidiene (un nodul „cald"). În acest caz este calea cea mai bună de urmat. Nodulii „calzi" pot fi tratați medicamentos, rezecați sau supuși unei ablații cu iod radioactiv. Nodulii „reci" ar trebui evaluați în continuare prin aspirație cu ac subțire. Patru procente dintre nodulii supuși biopsiei sunt maligni, 10% sunt suspectați de malignitate și 86% sunt nedeterminați sau benigni.

34. Răspunsul este C.

(*Cap. 5*) Glanda suprarenală are trei funcții majore: sinteza de glucocorticoizi, de aldosteron și de precursori androgeni. Sinteza de glucocorticoizi este controlată de secreția hipofizară de ACTH. Stimulul primar pentru sinteza de aldosteron este sistemul renină-angiotensină-aldosteron, care este independent de hipofiză. Astfel, secreția matinală de cortizol și eliberarea acestuia ca răspuns la stres sunt reglate de hipofiză, în timp ce reglarea retenției de sodiu și a excreției de potasiu de către aldosteron este independentă de hipofiză și va fi păstrată la acest pacient.

35. Răspunsul este A.

(*Cap. 5*) Sindromul Cushing este o constelație de caracteristici ce rezultă din expunerea cronică la niveluri crescute de cortizol de etiologie diferită. Deși cea mai comună etiologie este adenomul hipofizar secretant de ACTH, care este responsabil de 75% dintre cazurile de sindrom Cushing, 15% sunt produse de sindroamele de ACTH ectopic, precum tumorile bronșice sau pancreatice, cancerul pulmonar cu celule mici și altele. Sindromul Cushing independent de ACTH este mult mai rar. Adenomul adrenocortical stă la baza a 5-10% dintre cazuri, iar carcinomul adrenocortical este prezent în 1% dintre cazurile de sindrom Cushing. Sindromul McCune-Albright este o cauză genetică de anomalii osoase, leziuni dermatologice

(pete café-au-lait) și pubertate prematură, mai ales la fete. Este foarte interesant faptul că etiologia constă într-o mutație sporadică *in utero*, nu o tulburare moștenită, și astfel nu va fi trecut la descendenți.

36. Răspunsul este B.
(*Cap. 5*) Sindromul Conn se referă la adenomul de suprarenală producător de aldosteron. Deși este responsabil de 40% dintre stările de hiperaldosteronism, hiperplazia adrenaliană bilaterală micronodulară este mai comună. Alte cauze de hiperaldosteronism sunt substanțial mai rare, fiind responsabile pentru 1% dintre cazuri. Patognomonic sindromului Conn este hipertensiunea cu hipokaliemie. Din cauza faptului că aldosteronul stimulează retenția de sodiu și excreția de potasiu, toți pacienții ar trebui să fie hipokaliemici la prezentare. Sodiul seric este de obicei normal datorită retenției de fluide concomitente. Hipokaliemia se poate asocia cu slăbiciunea musculară, miopatie proximală și chiar paralizie. Hipokaliemia poate fi exacerbată de diureticele tiazidice. Alte caracteristici includ alcaloza metabolică, care poate contribui la crampele musculare și la tetanie.

37. Răspunsul este B.
(*Cap. 5*) Masele adrenaliene incidentale sunt deseori descoperite în timpul testărilor radiografice pentru alte patologii și se întâlnesc la aproximativ 6% dintre adulți la autopsie. 50% dintre pacienți, cu istoric de malignitate și o masă suprarenaliană nou descoperită vor avea de fapt o metastază adrenală. Aspirația cu ac subțire a metastazei suspicionate va fi deseori diagnostică. În absența unei suspiciuni de malignități nonadrenaliene, majoritatea incidentaloamelor suprarenaliene sunt benigne. Malignitățile primare ale suprarenalelor sunt foarte rare (< 0, 01%), iar aspirația cu ac subțire nu este folositoare pentru a face distincția dintre tumorile adrenaliene primare maligne sau benigne. Deși 90% dintre aceste mase nu sunt secretorii, pacienții cu incidentalom trebuie supuși testelor de screening pentru feocromocitom și hipercortizolism cu testul de supresie cu metanefrine libere și o doză de dexametazonă peste noapte. Atunci când caracteristicile radiografice sugerează un neoplasm benign (< 3 cm), scanarea trebuie repetată în 3-6 luni. Atunci când masele depășesc 6 cm, se preferă înlăturarea chirurgicală (dacă probabilitatea este mai mare să fie tumoră primară) sau aspirația cu ac subțire (dacă probabilitatea este mai mare să fie o malignitate metastatică).

38. Răspunsul este A.
(*Cap. 6*) Atunci când se suspectează diagnosticul de feocromocitom, primul pas este evaluarea catecolaminelor și/sau a metanefrinelor. Acest lucru se poate face evaluând acidul vanilmandelic, catecolaminele, metanefrinele fracționate și metanefrinele totale în urină. Metanefrinele totale prezintă o mare sensibilitate și astfel sunt mai frecvent folosite. O valoare de trei ori mai mare decât limita superioară a normalului este foarte sugestivă pentru feocromocitom. Creșterile la limită, așa cum întâlnim la acest pacient, sunt posibil fals pozitive. Următorul pas este să se înlăture expunerile intricate din dietă sau din medicație, dacă este posibil, și să se repete testarea. Inculpații posibili includ levodopa, simpatomimeticele, diureticele, antidepresivele triciclice, alfa- și beta-blocantele (labetolol în acest caz). Sertralina este un antidepresiv ISRS, nu unul triciclic. Alternativ, se poate comanda un test de supresie la clonidină.

39. Răspunsul este E.
(*Cap. 6*) Îndepărtarea completă a feocromocitomului este singura terapie ce duce la o vindecare pe termen lung, deși 90% dintre tumori sunt benigne. Cu toate acestea, controlul preoperator al hipertensiunii este necesar pentru a preveni complicațiile chirurgicale și pentru a scădea mortalitatea. Acest pacient se prezintă cu encefalopatie într-o criză hipertensivă. Hipertensiunea trebuie tratată inițial cu medicație i.v. pentru a scădea presiunea arterială ridicată cu aproximativ 20% în perioada inițială de 24 de ore. Medicația ce poate fi folosită în criza hipertensivă din feocromocitom include nitroprusiatul, nicardipina și fentolamina. Odată ce criza hipertensivă acută a fost rezolvată, tranziția către alfa-blocante orale este indicată. Fenoxibenzamina este cel mai folosit medicament și se începe terapia cu doze mici (5-10 mg de trei ori pe zi) și se titrează către doza maximă tolerată (de obicei 20-30 mg pe zi). Odată ce s-a inițiat terapia cu alfa-blocante se pot utiliza beta blocantele în siguranță și chiar este indicat pentru tahicardia în curs de desfășurare. Aportul liber de sare și fluide ajută la extinderea volumului plasmatic și tratează hipotensiunea ortostatică. Odată ce tensiunea arterială este menținută sub 160/100 mmHg cu ortostază moderată, se poate recurge la chirurgie. Dacă tensiunea arterială rămâne ridicată în ciuda tratamentului cu alfa-blocante, adiția de blocante de canale de calciu, blocante ale receptorului de angiotensină și inhibitorii de enzimă de conversie trebuie luați în considerație. Diureticele trebuie evitate pentru că vor exacerba ortostaza.

40. Răspunsul este C.
(*Cap. 19*) Riscul de diabet zaharat tip 1 și 2 este în creștere în toate populațiile, dar riscul de diabet zaharat tip 2 crește cu o rată substanțial mai mare. În Statele Unite, prevalența pe vârste a a diabetului zaharat este de 7,1% la albii non-hispanici, 7,5% la americanii asiatici, 11,8% la hispanici și 12,6% la negrii non-hispanici. Date comparabile nu sunt disponibile pentru indivizii ce aparțin indienilor americani, nativilor din Alaska sau celor din Insulele Pacificului, dar se presupune că prevalența este mai mare decât cea întâlnită la negrii non-hispanici.

41. Răspunsul este E.
(*Cap. 19*) Toleranța la glucoză se poate clasifica în trei categorii: toleranța normală la glucoză, alterarea homeostaziei glucozei și diabet zaharat. Toleranța normală la

glucoză se definește prin: glucoza plasmatică à jeun sub 100 mg/dL, glucoza plasmatică după un test de provocare cu glucoză sub 140 mg/dL și o hemoglobină A1C mai mică de 5,6%. Homeostazia anormală a glucozei este definită ca glucoză plasmatică à jeun între 100-125 mmol/dL, glucoza plasmatică după un test de provocare cu glucoză de 140-199 sau o hemoglobină A1C de 5,7-6,4%. Diabetul zaharat se definește fie ca glucoză plasmatică à jeun mai mare de 126 mg/dL, glucoză plasmatică după un test de provocare cu glucoză de 200 mg/dL sau hemoglobina A1C de 6,5% sau mai mare.

42. Răspunsul este E.
(*Cap. 19*) Din cauza faptului că pacienta prezintă simptome, aceasta nu a fost testată pentru diabet zaharat. Pentru screening se recomandă glucoza plasmatică à jeun sau hemoglobina A1C. Din cauza faptului că pacienta prezintă simptome, un nivel al glucozei plasmatice mai mare de 200 mg/dL în orice moment este adecvat diagnosticului de diabet zaharat. Alte criterii includ glucoza plasmatică à jeun mai mare de 126 mg/dL sau hemoglobina A1C mai mare de 6,4% sau o glucoză la 2 ore după un test de provocare oral mai mare de 200 mg/dL. Peptidul C este o unealtă folositoare pentru a determina dacă se produce un clivaj de insulină din precursorii acesteia. Un nivel normal de peptid C cu hipoglicemie sugerează folosirea clandestină a insulinei, iar un nivel scăzut de peptid C cu hiperglicemie sugerează insuficiență pancreatică.

43. Răspunsul este B.
(*Cap. 19*) Factorii de risc pentru diabetul zaharat tip 2 includ istoricul familial de diabet zaharat, inclusiv părinții sau alte rude, IMC mai mare de 25 kg/m^2, sedentarism, rasă/etnie, alterarea glucozei à jeun sau hemoglobina A1C de 5,7-6,4%, hipertensiunea sistemică, istoric de diabet gestațional sau nașterea unui copil cu greutate mai mare de 4 kg, HDL mai mic de 35 mmol/L și/sau un nivel al trigliceridelor mai mare de 250 mg/dL, sindromul ovarului polichistic sau acanthosis nigricans și istoric de boli cardiovasculare.

44. Răspunsul este A.
(*Cap. 19*) Diabetul zaharat tip 1 are deseori o prezentare mai severă cu cetoacidoză diabetică și adesea la subiecți mai tineri decât diabetul zaharat tip 2; cu toate acestea, există unele cazuri în care distincția dintre tipul 1 și 2 nu este evidentă. Există localizări preferențiale ale HLA-DR3 pentru diabetul zaharat tip 1, mai multe haplotipuri sunt prezente la 40% dintre copiii cu diabet zaharat tip 1, dar este totuși o minoritate. Distrucția imunologică a celulelor beta este prima cauză a bolii în diabetul tip 1 și anticorpii anti-insule celulare sunt prezenți în mod obișnuit. Cele mai comune ținte sunt GAD, insulina, IA/ICA-52 și ZnT-8. Evaluările accesibile comercial pentru autoanticorpii GAD-65 sunt des întâlniți și pot demonstra prezența autoanticorpilor la mai mult de 85% dintre subiecții cu diabet zaharat tip 1 recent instalat. Acești autoanticorpi sunt rareori prezenți în diabetul zaharat tip 2 (aproximativ la 5-10%). Poate exista insulină reziduală în plasma pacienților cu diabet tip 1 timpuriu, astfel acest lucru nu va face o distincție clară între cele două afecțiuni. Polimorfismul receptorului gamma 2 activat de peroxizomi a fost descris în diabetul zaharat tip 2, dar nu poate face distincția între cele două.

45. Răspunsul este C.
(*Cap. 19*) Diabetul zaharat tip 2 este precedat de o perioadă de alterare a glicemiei à jeun sau a toleranței la glucoză și astfel un număr de agenți și intervenții au fost studiate în această perioadă pentru a preveni progresia spre diabet zaharat franc. Programul pentru Prevenție a Diabetului (SUA) a demonstrat că schimbările intensive ale stilului de viață, inclusiv dieta și exercițiul fizic, au prevenit sau au întârziat dezvoltarea diabetului zaharat cu 58% comparativ cu placebo. Metforminul a fost folosit în același studiu și a prevenit dezvoltarea diabetului cu 31%. Alte terapii cu medicamente au demonstrat întârzierea progresiei inclusiv cu inhibitori de alfa-glucozidază, tiazolidindione și orlistat, deși niciuna nu este aprobată pentru acest scop, iar Asociația Americană a Diabetului recomandă numai metforminul pentru terapia toleranței alterate a glucozei. Sulfonilureicele, precum glicoburidul, stimulează secreția de glucoză și nu s-a demonstrat că întârzie progresia către diabet zaharat tip 2.

46. Răspunsul este E.
(*Cap. 19*) Cetoacidoza diabetică și starea hiperglicemică hiperosmolară există pe un spectru cu cetoacidoza diabetică mai comună la pacienții cu diabet zaharat tip 1, dar există cu oarecare frecvență și la pacienții cu diabet tip 2. Ambele condiții includ hiperglicemia, deshidratarea, deficiența totală sau relativă de insulină și anomalii acidobazice. Cetoza este mai comună în cetoacidoza diabetică. În cetoacidoza diabetică, glucoza este de obicei în intervalul 250-600 mg/dL, în timp ce valori de 600-1 200 mg/dL se întâlnesc în starea hiperglicemică hiperosmolară. Sodiul este frecvent ușor scăzut în cetoacidoză și se păstrează în starea hiperosmolară. Potasiul este normal sau ridicat în cetoacidoza diabetică și normal în starea hiperosmolară. Magneziul, clorul și fosfatul sunt normale în ambele condiții. Creatinina poate fi ușor ridicată în cetoacidoza diabetică, dar este deseori moderat crescută în starea hiperosmolară. Cetonele plasmatice pot fi ușor pozitive la pacienții hiperosmolari, dar sunt întotdeauna pozitive la pacienții cu cetoacidoză. Din cauza faptului că hiperosmolaritatea este patognomonică pentru starea hiperglicemică hiperosmolară, aceștia au o osmolaritate de 330-380 mosm/L, în timp ce pacienții cu cetoacidoză diabetică au o osmolaritate de 300-320 mosm/l. Bicarbonatul seric este scăzut marcat în cetoacidoză și normal sau ușor scăzut în starea hiperosmolară. pH-ul arterial este scăzut sub 7, 3 în cetoacidoză și peste 7, 3 în starea hiperosmolară. În final, gap-ul anionic este

larg în cetoacidoză și normal sau ușor crescut în starea hiperglicemică hiperosmolară.

47. Răspunsul este C.
(*Cap. 19*) Retinopatia este prima cauză de cecitate la adulții cu vârste cuprinse între 20 și 74 de ani în Statele Unite ale Americii. Cecitatea este rezultatul edemului macular și al retinopatiei progresive, ce poate fi împărțită în nonproliferativă și proliferativă. Retinopatia nonproliferativă tinde să apară în prima sau la începutul celei de-a doua decade după diagnostic și se caracterizează prin microanevrisme vasculare retiniene, hemoragii în punct și puncte vătuite. Neovascularizația este patognomonică retinopatiei proliferative și este răspunsul la hipoxemia retiniană. Vasele nou formate apar în retină și, pentru că acestea sunt fragile, se rup ușor și cauzează hemoragii vitroase, fibroză și decolare de retină.

48. Răspunsul este C.
(*Cap. 19*) Ulcerele diabetice reprezintă o mare sursă de morbiditate și chiar mortalitate la pacienții cu diabet zaharat. Deși au fost încercate mai multe tipuri de intervenții, doar șase dintre acestea sunt recomandate de Asociația Americană a Diabetului pentru eficacitate demonstrată în managementul rănilor de membre inferioare în diabet : (1) descărcarea, (2) debridarea, (3) toaleta plăgii, (4) folosirea adecvată a antibioticelor, (5) revascularizarea și (6) limitarea amputației. Terapia cu oxigen hiperbaric a fost folosită și este larg promovată prin marketing, dar dovada riguroasă a eficacității lipsește.

49. Răspunsul este D.
(*Cap. 19*) Preparatele de insulină se pot împărți în preparate cu durată de acțiune (1) scurtă și (2) lungă. Insulina cu durată de acțiune scurtă include preparatele clasice și noi precum aspart, glulizină și lispro. Insulina clasică are un debut al acțiunii de 0,5-1 oră și este eficientă pentru 4-6 ore. Celelalte trei tipuri de insulină au un debut la mai puțin de 0,25 ore și sunt eficiente pentru 3-4 ore. Insulinele cu durată de acțiune lungă includ detemir, glargine și NPH. Detemir și glargine intră în acțiune la 1-4 ore și durează până la 24 de ore, în timp ce NPH devine activ la 1-4 ore și rămâne așa pentru 10-16 ore. Aceste insuline prezintă un număr de preparate combinate pentru a profita de timpul diferit de debut și acțiune, pentru a asigura o eficacite și o complianță mai bune.

50. Răspunsul este D.
(*Cap. 19*) Terapia orală de primă linie pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2 este metforminul. Este contraindicat la pacienții cu o rată de filtrare glomerulară mai mică de 60 mL/min, cu orice formă de acidoză, insuficiență cardiacă congestivă, boală hepatică sau hipoxemie severă, dar este foarte bine tolerat de majoritatea pacienților. Medicamentele care forțează secreția insulinei, biguanidele, inhibitorii alfa-glucozidazei, tiazolidindionele, agoniștii GLP-1, inhibitorii de DPP IV și insulina au fost toate aprobate pentru monoterapia diabetului zaharat de tip 2. Datorită experienței clinice extensive, a profilului favorabil de reacții adverse și a costului relativ scăzut, metforminul este recomandat ca agent de primă intenție. Ca beneficii alternative acesta ajută la pierderea în greutate, scade nivelul insulinei și îmbunătățește ușor profilul lipidic. Sulfonilureicele, precum gliburida, agoniștii GLP-1 precum exenatid și inhibitorii de 4 DPP, precum sitagliptin, pot fi folosiți în terapia combinată, dar nu sunt considerați a fi terapie de primă intenție.

51. Răspunsul este A.
(*Cap. 19*) DCCT a găsit dovada definitivă a faptului că reducerea hiperglicemiei cronice poate preveni multe dintre complicațiile diabetului zaharat tip 1. Acest test randomizat efectuat în mai multe centre a studiat aproximativ 1 400 de pacienți cu diabet zaharat tip 1, angajați în managementul fie intensiv, fie convențional al glicemiei și a evaluat prospectiv dezvoltarea retinopatiei, a nefropatiei și a neuropatiei. Grupul aflat sub control intensiv a primit mai multe administrări de insulină de-a lungul zilei, împreună cu educație și consiliere psihologică. Acest grup a ajuns la o hemoglobină A1C medie de 7,3% versus 9,1% în grupul convențional. Îmbunătățirea controlului glicemic a determinat reducerea cu 47% a retinopatiei, cu 54% a nefropatiei și cu 60% a neuropatiei. A existat o tendință nesemnificativă înspre ameliorarea complicațiilor macrovasculare. Rezultatele obținute de DCCT au arătat că indivizii din grupul intensiv vor obține în medie cu 7 ani mai mult de vedere clară și cu până la 5 ani mai mult fără o amputație de membru inferior. Apoi, UKPDS a studiat peste 5000 de subiecți cu diabet zaharat tip 2. Subiecții aflați sub control glicemic intensiv au suferit o reducere a complicațiilor microvasculare, dar nicio schimbare asupra complicațiilor macrovasculare. Aceste două studii au fost pivotul în a demonstra beneficiul controlului glicemic în reducerea complicațiilor microvasculare la pacienții cu diabet zaharat tip 1 și 2. Alt rezultat obținut de UKPDS a fost acela că strictul control al presiunii arteriale a dus la îmbunătățirea complicațiilor macrovasculare.

52. Răspunsul este D.
(*Cap. 19*) Controlul glicemic strict cu o hemoglobină glicozilată de 7% sau mai puțin a fost demonstrat de DCCT pentru pacienții cu diabet zaharat tip 1 și de UKPDS pentru pacienții cu diabet zaharat tip 2 că duce la ameliorarea complicațiilor microvasculare. În mod notabil, o incidență scăzută a nefropatiei, a neuropatiei, a retinopatiei și a microalbuminuriei s-a observat la pacienții supuși unui control glicemic intens. În mod interesant, controlul glicemic nu a avut niciun efect asupra complicațiilor macrovasculare. În schimb, controlul presiunii arteriale chiar și cu țeluri moderate precum 142/88 mmHg în UKPDS a avut ca rezultat scăderea incidenței bolilor macrovasculare, în special a decesului legat de DZ, a accidentului vascular cerebral și a insuficienței cardiacă. Îmbunătățirea presiunii

arteriale a avut ca rezultat îmbunătățirea rezultatelor microvasculare.

53. Răspunsul este A.
(*Cap. 19*) Cetoacidoza diabetică este o complicație acută a diabetului zaharat, fiind rezultatul deficienței relative sau absolute a insulinei, combinate cu un exces de hormon de contrareglare. În mod particular, descreșterea raportului insulină/glucagon promovează gluconeogeneza, glicogenoliza și formarea de corpi cetonici în ficat. Cetoza este rezultatul unei eliberări excesive de acizi grași liberi din adipocite, cu un schimb al căilor către formarea de corpi cetonici în ficat. Acest lucru este mediat de relația dintre insulină și o enzimă numită palmitoiltransferază carnitin I. La un pH fiziologic, corpii cetonici există sub formă de cetoacizi care sunt neutralizați de bicarbonat. Pe măsură ce depozitele de bicarbonat se golesc, se dezvoltă acidoza. Clinic, acești pacienți au greață, vărsături și durere abdominală; sunt deshidratați și pot fi hipotensivi. Pot apărea letargia și depresia severă a sistemului nervos central. Tratamentul se concentrează asupra înlocuirii insulinei din corp, ceea ce va avea ca rezultat sistarea formării de cetoacizi și îmbunătățirea stării acidozice. Evaluarea acidozei poate fi făcută printr-un gaz arterial. Acești pacienți au un gap anionic și uneori concomitent alcaloză metabolică rezultată din depleția de volum. Resuscitarea volumului cu fluide i.v. este esențială. Pot apărea multe anomalii electrolitice. Pacienții prezintă depleție de sodiu, potasiu și magneziu. Ca rezultat al acidozei, potasiul intracelular se poate deplasa în afara celulelor și poate cauza un nivel normal sau chiar ridicat extracelular. Cu toate acestea, odată cu îmbunătățirea acidozei, potasiul seric scade rapid. Astfel depleția de potasiu este critică în ciuda nivelului normal. Din cauza efectelor osmolare ale glucozei fluidul este atras în spațiul intravascular. Rezultatul este scăderea sodiului seric. Există o scădere de 1,6 meq/L de sodiu pentru fiecare creștere de 100 mg/dL a glucozei. În acest caz, sodiul seric se va îmbunătăți doar prin hidratare. Folosirea soluției saline de 3% nu este indicată, deoarece pacientul nu are deficite neurologice, iar prognosticul este de rezoluție rapidă doar cu fluide i.v.

54. Răspunsul este E.
(*Cap. 19, Nathan,* N Engl J Med *328: 1676- 1685, 1993*). Nefropatia este cauza principală de mortalitate la pacientul diabetic. Nefropatia diabetică poate fi clinic asimptomatică pentru 10-15 ani. Nefropatia diabetică detectabilă clinic începe cu microalbuminuria (30-300 mg de albumină/24 de ore). Rata de filtrare glomerulară poate fi chiar ridicată în acest stadiu. Numai după trecerea timpului proteinuria va fi destul de evidentă (0, 5 g/L) pentru a putea fi detectată cu stick-ul standard. Microalbuminuria precede nefropatia la pacienții diabetici. O mărire de volum a rinichilor poate acompania starea inițială de hiperfiltrare. Odată ce proteinuria devine semnificativă și detectabilă prin stick-uri, apare un declin al funcției renale cu rata de filtrare glomerulară scăzând cu aproximativ 1 mL/min pe lună. Astfel, azotemia începe la aproximativ 12 ani după debutul diabetului. Hipertensiunea este clar un factor de exacerbare a nefropatiei diabetice.

55. Răspunsul este D.
(*Cap. 20*) Menținerea euglicemiei implică un număr de sisteme care scad nivelul sangvin de glucoză, dar și restaurează nivelurile normale atunci când hipoglicemia este prezentă sau iminentă. Descreșterea secreției de insulină este principalul factor reglator, iar secreția acesteia este inhibată la o glucoză plasmatică de 80-85 mg/dL. Secreția de glucagon este a doua apărare împotriva hipoglicemiei, secretată la o glucoză de 65-70 mg/dL. Pe al treilea loc este epinefrina și secreția de cortizol ce se eliberează la o glucoză de 65-70 mg/dL. Într-un final simptomele se dezvoltă la un nivel al glucozei de 50-55 mg/dL, ceea ce va face pacientul să caute o sursă de alimentare, iar descreșterea cogniției apare la un nivel de glucoză mai mic de 50 mg/dL.

56. Răspunsul este D.
(*Cap. 20*) Pacientul se prezintă cu episoade recurente de hipoglicemie, cunoscută ca triada Whipple de simptome, un nivel scăzut de glucoză documentat la momentul simptomelor și ameliorarea acestora la administrarea de glucoză. Diagnosticul diferențial începe cu măsurarea nivelului de insulină în momentul hipoglicemiei. Acesta trebuie obținut în timpul unui episod pentru a fi interpretabil. Dacă nivelul insulinei este ridicat, acesta sugerează fie o hiperproducție endogenă a unei tumori secretante de insulină fie administrarea exogenă de insulină, ce sugerează o hipoglicemie provocată intenționat. Din cauza faptului că peptidul C este clivat din proinsulina nativă, acesta va fi crescut în cazul unei hiperproducții endogene și scăzut în cazul administrării exogene. Ingestia clandestină de sulfonilureice poate cauza hipoglicemie împreună cu creșterea nivelului de peptid C, din cauza faptului că medicamentul stimulează secreția pancreatică de insulină. În acest caz se impune evaluarea sulfonilureicelor. Factorii ce pot alarma în acest caz spre administrarea clandestină de insulină sunt faptul că pacientul lucrează în sistemul de sănătate și prezența simptomelor numai la locul de muncă. Alte grupuri la care această practică este comună includ rudele pacienților cu diabet și pacienții cu istoric de boli clandestine. Este posibil ca pacienta să aibă o tumoră a celulelor beta secretantă de insulină, dar acest lucru este mult mai puțin probabil, iar simptomele s-ar prezenta și în alte locații. Evaluarea are scopul de a demonstra că secreția de insulină este inhibată în timpul episoadelor de hipoglicemie. Deși un eșec al hormonilor de contrareglare poate produce hipoglicemie, aceasta este o cauză foarte rară de hipoglicemie, iar evaluarea ar trebui îndreptată spre acest context numai după ce s-a demonstrat că pacienta nu își administrează clandestin insulină.

57. Răspunsul este E.
(*Cap. 20*) Cea mai comună cauză de hipoglicemie este legată de tratamentul diabetului zaharat. Subiecții cu diabet zaharat tip 1 au mai multe episoade de hipoglicemie

simptomatică decât indivizii cu diabet zaharat tip 2. În medie, cei cu DZ tip 1 experimentează două episoade de hipoglicemie simptomatică pe săptămână, sau cel puțin unul pe an, iar pacienții cu diabet zaharat tip 1 vor avea un episod invalidant cel puțin temporar de hipoglicemie. Se estimează că 2-4% dintre pacienții cu DZ tip 1 vor muri din cauza hipoglicemiei. În plus, episoadele recurente de hipoglicemie contribuie la dezvoltarea insuficienței autonome, asociate cu hipoglicemia. Clinic, acest lucru se manifestă prin imposibilitatea de a realiza starea hipoglicemică și o contrareglare defectuoasă a glucozei cu lipsa glucagonului și secreția de epinefrină, pe măsură ce nivelul glucozei scade. Pacienții cu DZ tip 2 au mai puține șanse de a dezvolta hipoglicemie. Medicamentele asociate cu hipoglicemia în DZ tip 2 sunt insulina și secretagogele de insulină, precum sulfonilureicele. Metforminul, tiazolidindionele, inhibitorii de alfa-glucozidază, agoniștii de receptor peptid 1 asemănător glucagonului și inhibitorii dipeptidilpeptidazei nu cauzează hipoglicemie.

58. Răspunsul este D.
(*Cap. 8*) Ginecomastia este o reclamație relativ des întâlnită în rândul bărbaților și poate fi cauzată fie de obezitate cu expansiunea țesutului gras, fie de creșterea raportului estrogen/androgen, caz în care se întâlnește o mărire adevărată a glandei, ca în acest caz. Dacă sânul este crescut unilateral sau dacă este tare sau aderent la țesutul subiacent se indică efectuarea unei mamografii. Alternativ, dacă există ciroză sau un medicament ce poate cauza ginecomastie, acestea pot fi explicații adecvate, mai ales când ginecomastia se dezvoltă mai târziu în timpul vieții, la bărbați fertili în prealabil. Dacă țesutul glandular este mai mare de 4 cm sau dacă există dovada unor testicule foarte mici și niciun medicament ce poate cauza asta sau o boală hepatică, se vor căuta alterări ale nivelului de testosteron, LH, FSH estradiol și hCG.Poate exista o deficiență de androgeni, un sindrom de rezistență sau putem găsi o tumoră secretantă de hCG. În acest caz, spironolactona este cel mai probabil vinovatul și poate fi oprită administrarea sau înlocuită cu eplerone, iar ginecomastia reevaluată.

59. Răspunsul este C.
(*Cap. 8*) Multe medicamente pot interfera cu funcția testiculară printr-o varietate de mecanisme. Ciclofosfamida distruge tubulii seminiferi într-o modalitate dependentă de doză și timp și cauzează azoospermie în câteva săptămâni de la inițiere. Acest efect este reversibil la aproximativ jumătate dintre acești pacienți. Ketoconazolul inhibă sinteza de testosteron. Spironolactona cauzează o blocadă a acțiunii androgenice ce poate determina ginecomastie. Glucocorticoizii duc la hipogonadism predominant prin inhibarea funcției hipotalamo-hipofizare. Disfuncția sexuală a fost descrisă ca o reacție adversă la terapia cu beta-blocante. Cu toate acestea, nu există doavada unui efect asupra funcției testiculare. Majoritatea raporturilor de disfuncție sexuală au fost la pacienți ce primeau beta-blocante de generație mai veche, precum propranolol și timolol.

60. Răspunsul este B.
(*Cap. 10*) Femeile care prezintă metroragii lunare regulate care nu variază cu mai mult de 4 zile au, în general, ciclu ovulator, dar există și alți factori ce sugerează posibilitatea ovulației. Acestia includ prezența mittelschmerz, care este descris ca un disconfort pelvin la mijlocul perioadei de ciclu menstrual, cauzat se pare de expansiunea rapidă a foliculului dominant la momentul ovulației, sau simptome premenstruale precum întărirea sânilor, balonarea și poftele alimentare. Parametrii obiectivi adiționali sugerează că prezența ovulației include un nivel al progesteronului mai mare de 5 ng/mL cu 7 zile înaintea menstrei, o creștere a temperaturii bazale cu mai mult de 0,5^{0}C în a doua parte a ciclului menstrual și detectarea LH-ului urinar. Nivelul estrogenului este ridicat în momentul ovulației și în timpul fazei secretoare a ciclului menstrual, dar nu este folositor pentru detectarea ovulației.

61. Răspunsul este C.
(*Cap. 10*) Infertilitatea, definită ca inabilitatea de a concepe după 12 luni de contact sexual neprotejat, este o problemă comună în Statele Unite, unde se estimează ca aproximativ 15% dintre cupluri se confruntă cu asta. Evaluarea inițială trebuie să cuprindă un istoric menstrual curent, consiliere în prinvința momentelor propice pentru contactul sexual și educația în privința factorilor de risc, precum folosirea drogurilor, consumul de alcool, fumatul, cofeina și obezitatea. Factorii de cauză masculină sunt incriminați în aproximativ 25% dintre cazurile de infertilitate, infertilitatea neexplicată se întâlnește în 17% dintre cazuri, iar cauzele de natură femină în 58%. Printre cauzele de natură feminină cea mai comună este amenoreea/disfuncția ovulatorie, prezentă în 46% dintre cazuri. Aceasta este cel mai frecvent cauzată de probleme hipotalamice, hipofizare sau de sindromul ovarelor polichistice. Defectele tubare și endometrioza sunt mai puțin întâlnite.

62. Răspunsul este C.
(*Cap. 10*) Evaluarea infertilității ar trebui să includă evaluarea factorilor de risc comuni de natură masculină sau feminină. Tulburarea funcției menstruale este cea mai comună cauză de infertilitate la femei, iar evaluarea inițială a infertilității ar trebui să includă evaluarea ovulației și a permeabilității tubare și uterine. Partenera relatează un episod de infecție gonococică cu simptome de boală inflamatorie pelvină, ceea ce ar putea crește riscul său de infertilitate din cauza cicatricilor și a ocluziei tubare. Se indică o histerosalpingogramă. Dacă se găsesc dovezi de anomalii tubale, mulți experți indică fertilizarea *in vitro* pentru concepție, din cauza faptului că aceste femei prezintă un risc mare de sarcină ectopică dacă se reușește concepția pe cale naturală. Partenera mai raportează unele neregularități ale menstrei, sugerând cicluri anovulatorii și astfel se indică evaluarea ovulației prin

nivelurile hormonale. Nu există nicio dovadă că utilizarea prelungită a contraceptivelor orale afectează fertilitatea. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv lisinoprilul, sunt cunoscuți ca fiind teratogeni atunci când sunt administrați femeilor, dar nu au niciun efect asupra anomaliilor cromozomiale când se administrează bărbaților. Folosirea recentă a marijuanei poate fi asociată cu un risc crescut de infertilitate, iar in vitro studiile efectuate asupra spermei umane expuse la derivați canabinoizi au arătat o motilitate scăzută. Cu toate acestea, niciun studiu nu a dovedit scăderea fertilității pe termen lung la bărbații care au folosit marijuana.

63. Răspunsul este E.
(*Cap. 10*) Toate aceste variante au o eficacitate teoretică de peste 90% în prevenirea unei sarcini. Cu toate acestea, eficacitatea actuală poate varia mult. Spermicidele au cea mai mare rată de eșec, de aproximativ 21%. Metodele de barieră (prezervative, capișon cervical, diafragmă) au o eficacitate de 82 până la 88%. Contraceptivele orale și dispozitivele intrauterine au o performanță similară, cu o eficacitate de 97% în prevenția unei sarcini nedorite.

64. Răspunsul este E.
(*Cap. 10*) Ginecomastia patologică se dezvoltă atunci când raportul efectiv testosteron-estrogen este scăzut, din cauza producției scăzute de testosteron (ca în insuficiența primară testiculară) sau a creșterii producției de estrogen. Aceasta din urmă poate apărea din secreția directă de estradiol, prin stimularea testiculară de către LH sau hCG, sau din cauza creșterii aromatizării periferice a precursorilor de steroizi, cel mai notabil fiind androstendionul. Nivelul crescut de androstendion poate fi rezultatul unei secreții crescute de către o tumoră adrenală (ceea ce duce la un nivel urinar crescut de 17-cetosteroizi) sau al scăderii clearance-ului hepatic la pacienții cu boli hepatice cronice. O varietate de medicamente, inclusiv dietilstilbestrol, heroină, digitalice, spironolactonă, cimetidină, izoniazidă și antidepresivele triciclice pot cauza ginecomastie. La acest pacient, cu istoric de paternitate și examen obiectiv normal, evaluarea cariotipului nu este necesară, iar mărirea de volum a sânilor bilateral exclude în esență prezența unui carcinom și astfel nevoia efectuării unei biopsii. Prezența unui nivel scăzut de LH și testosteron sugerează producția de estrogen sau hCG. Datorită examinării testiculare normale nu se suspectează o tumoră primară testiculară. Carcinomul pulmonar și tumorile de celule germinale pot produce hCG, cauzând ginecomastie.

65. Răspunsul este E.
(*Cap. 12*) Inițiativa pentru Sănătatea Femeii a fost cel mai mare studiu efectuat asupra terapiei hormonale, care a inclus aproximativ 27 000 de femei aflate în postmenopauză, cu vârste cuprinse între 50 și 79 de ani, pentru 5-7 ani în medie. Acest studiu a fost oprit timpuriu din cauza raportului nefavorabil risc/beneficiu în aripa estrogen-progestin și a unui risc crescut de accident vascular cerebral care nu a fost precedat de o boală cardio-coronariană în aripa numai cu estrogen. Riscul de cancer endometrial a fost mai mare la femeile din aripa tratată numai cu estrogen și care prezentau uter. Folosirea progesteronului elimină acest risc. Estrogenul neopozat a fost asociat cu un risc crescut de accident vascular cerebral ce depășea cu mult scăderea riscului de boală cardio-coronariană. Terapia estrogen-progestin s-a asociat cu un risc crescut de boală coronariană. Riscul de osteoporoză a fost scăzut în ambele grupuri. Riscul de tromboembolism pulmonar a crescut în ambele grupuri. Aceste terapii reduc în mod important simptomele menopauzei, precum bufeurile și uscăciunea vaginală. Acest studiu a fost cauza unei reevaluări dramatice a folosirii terapiilor estrogen/progesteron la femeile aflate în postmenopauză, pentru reducerea riscului cardiovascular.

66. Răspunsul este C.
(*Cap. 7*) Sindromul Klinefelter este o anomalie cromozomială cu cariotip 47,XXY. Din cauza faptului că prima caracteristică a acestui sindrom este insuficiența gonadală, există un nivel scăzut de testosteron și astfel LH și FSH sunt produse în încercarea de a crește producția de testosteron în bucla de feedback a hormonilor sexuali. Estrogenul crescut este deseori produs de stimularea cronică a celulelor Leydig de către LH și din cauza aromatizării androstendionului de către țesutul adipos. Cu cât raportul testosteron-estrogen este mai scăzut, cu atât pacientul este supus unei ușoare feminizări cu ginecomastie. Caracteristicile unui nivel scăzut de testosteron sunt testiculele mici și proporțiile de „eunuc“, cu picioare lungi și virilizare incompletă. Biopsia testiculară, deși rareori se execută, arată hialinizarea tubulilor seminiferi și azoospermia. Deși cazurile severe se diagnostichează prepubertar cu testicule mici și alterarea androgenizării, aproximativ 75% dintre cazuri nu sunt diagnosticate, iar frecvența în populația generală este de 1/1 000. Pacienții cu sindrom Klinefelter prezintă un risc crescut de tumori mamare, boli tromboembolice, dificultăți de învățare, obezitate, diabet zaharat și vene varicoase.

67. Răspunsul este A.
(*Cap. 7*) Sindromul Turner prezintă cel mai adesea un cariotip 45,X, dar mozaicismul (45,X/46,XX)se poate întâlni în această tulburare. Clinic, sindromul Turner se manifestă prin statură mică și amenoree primară dacă se prezintă la începutul vieții de adult. În plus, alte trăsături clinice includ limfedemul cronic al palmelor și al picioarelor, falduri nucale, bază de implantare a părului joasă și un văl palatin arcuit. Pentru a diagnostica un sindrom Turner trebuie evaluat cariotipul. Un corpuscul Barr rezultă din inactivarea unuia dintre cromozomii X la femei și nu este întâlnit la bărbați. În sindromul Turner corpusculul Barr ar trebui să fie absent, dar doar 50% dintre pacienții cu acest sindrom prezintă cariotipul 45,X. Astfel, diagnosticul poate fi ratat la cei cu mozaicism sau alte anomalii structurale ale cromozomului X. La subiecții cu sindrom Turner întâlnim multiple comorbidități asociate, recomandându-se screeningul

complet. Anomaliile cardiace congenitale afectează 30% dintre femeile cu sindrom Turner, incluzând valva aortică bicuspidă, coarctația de aortă și dilatația de trunchi aortic. Se recomandă evaluarea ecocardiografică și a tensiunii arteriale atât la membrele superioare, cât și la cele inferioare. Hipertensiunea se poate asocia cu anomalii structurale ale rinichilor sau ale tractului urinar, cel mai des cu rinichiul în potcoavă. O ecografie renală este de asemenea recomandată. Bolile autoimune ale tiroidei afectează 15-30% dintre femeile cu sindrom Turner și se pot evalua cu ajutorul TSH-ului. Alte comorbidități ce pot apărea includ pierderea auzului senzorineural, nivel crescut al enzimelor funcției hepatice, osteoporoza și boala celiacă.

68. Răspunsul este B.

(*Cap. 22*) Pacientul se prezintă cu ulcer peptic recurent fără dovada infecției cu *H. pylori*. Ar trebui să se obțină diagnosticul de sindrom Zollinger-Ellison. Caracteristicile adiționale ce sugerează o boală ulceroasă nonclasică includ prezența diareei, care este comună în sindromul Zollinger-Ellison, dar nu în ulcerele idiopatice. Diagnosticul se poate obține prin evaluarea nivelului plasmatic de gastrină, care ar trebui să fie marcat crescut, dar folosirea comună de inhibitori de pompă de protoni care pot inhiba secreția de acid gastric alterează această măsurătoare. Din cauza faptului că inhibitorii de pompă de protoni inhibă producția de acid gastric, crește nivelul de gastrină. Astfel, terapia trebuie întreruptă cu o săptămână înaintea evaluării gastrinei în plasmă. Deseori pentru acest lucru este nevoie de colaborarea cu medicul gastroenterolog, pentru a da siguranță și a oferi o alternativă farmacologică în acest interval. Odată ce se confirmă hipergastrinemia, trebuie confirmată prezența unui pH gastric scăzut, din cauza faptului că cea mai comună cauză de hipergastrinemie este aclorhidria determinată de anemia pernicioasă. Se recomandă obținerea unor imagini abdominale după demonstrarea hipergastrinemiei. În final, deși sindromul Zollinger-Ellison se poate asocia cu neoplazia endocrină multiplă tip 1, care deseori prezintă hiperplazie sau adenom de paratiroide, acest lucru este mai puțin probabil decât un sindrom Zollinger-Ellison izolat.

69 și 70. Răspunsul este E și, respectiv, E.

(*Cap. 22*) La pacienții cu carcinoid nonmetastatic chirurgia este singura terapie curativă. Extinderea rezecției chirurgicale depinde de dimensiunea tumorii primare, din cauza faptului că riscul de metastazare este direct legat de dimensiunea tumorii. Tratamentul simptomatic are ca țel descreșterea cantității și a efectului substanțelor circulante. Medicamentele care inhibă receptorii 5-HT1 și 5-HT2 ai serotoninei (metisergid, ciproheptadin, ketanserin) pot controla diareea, dar nu și flushing-ul. Antagoniștii de receptor 5-HT3 ai serotoninei (ondansetron, tropisetron, alosetron) controlează greața și diareea la toți pacienții și pot ameliora și flushing-ul. O combinație de antagoniști ai receptorilor H1 și H2 ar putea controla flushing-ul, în mod particular la pacienții cu tumori carcinoide de intestin subțire. Analogii de somatostatine (octreotid, lanreotid) sunt cei mai eficienți și utilizați agenți pentru controlul simptomelor sindromului carcinoid, scăzând excreția urinară de 5-HIAA și simptomele la aproximativ 70-80% dintre pacienți. Interferonul alfa, singur sau combinat cu embolizarea arterei hepatice, controlează flushing-ul și diareea la 40-85% dintre acești pacienți. Fenoxibenzamina este un blocant de receptor adrenergic alfa 1 ce se utilizează în tratamentul feocromocitomului. Criza carcinoidă este o complicație amenințătoare de viață a sindromului carcinoid. Este mai des întâlnită la pacienții cu simptome severe, din cauza tumorilor intestinale, sau la pacienții cu nivel urinar marcat crescut de 5-HIAA. Criza poate fi provocată de intervențiile chirurgicale, stres, anestezie, chimioterapie sau traumatism fizic asupra tumorii (biopsie sau, în acest caz, compresia leziunilor hepatice). Acești pacienți dezvoltă simptome severe tipice plus simptome sistemice, precum hipotensiunea și hipertensiunea cu tahicardie. Analogii sintetici ai somatostatinei (octreotid, lanreotid) sunt tratamentul de elecție ai crizei carcinoide. Sunt de asemenea eficienți în prevenția crizei atunci când sunt administrați înaintea unui eveniment incitator. Trebuie începută terapia cu octreotid 150-250 μg subcutanat la fiecare 6-8 ore, cu 24-48 de ore înaintea unei proceduri ce poate precipita criza carcinoidă.

71. Răspunsul este C.

(*Cap. 22*) Acest pacient prezintă semnele clasice ale unui VIPom, inclusiv diareea apoasă de mare volum, hipokaliemie, deshidratare și hipoclorhidrie (WDHA sau sindromul Verner-Morrison). Durerea abdominală este neobișnuită. Prezența diareei secretorii este confirmată de gap-ul osmolar din scaun [2(Na din scaun+ K din scaun)-(osmolaritatea scaunului)] mai mic de 35 și persistența în timpul postului alimentar. În diareea osmotică sau indusă de laxative, gap-ul osmolar din scaun este mai mare de 100. La adulți, peste 80% dintre VIPoame sunt mase pancreatice solitare care se prezintă cu dimensiuni mai mari de 3 cm la diagnostic. Metastazele hepatice sunt des întâlnite și exclud rezecția chirurgicală curativă. Diagnosticul diferențial include gastrinomul, abuzul de laxative, sindromul carcinoid și mastocitoza sistemică. A se evalua nivelul seric al VIP. O evalure CT-abdominală va demonstra adesea masa pancreatică și metastazele hepatice.

72. Răspunsul este B.

(*Cap. 23*) Sindromul neoplaziei endocrine multiple se definește ca o tulburare neoplazică ce afectează două sau mai multe țesuturi hormonale la mai mulți membri ai unei familii. Cel mai comun este MEN 1, cauzat de codificarea genetică a unei proteine nucleare numite menină. MEN 1 se asociază cu tumori sau hiperplazie a paratiroidelor, a pancreasului, a hipofizei, a cortexului adrenalian, a intestinelor și/sau lipoame viscerale sau subcutanate. Cea mai comună și timpurie manifestare este hiperparatiroidismul cu hipercalcemie simptomatică. Acest lucru

apare cel mai adesea în adolescența târzie și 93-100% dintre purtătorii acestei mutații dezvoltă complicația. Gastrinoamele, insulinoamele și prolactinoamele sunt mult mai rare și tind să apară la pacienți în a doua, a treia și a patra decadă. Feocromocitomul poate apărea în cadrul MEN 1, dar este mult mai des întâlnit în MEN 2A sau sindromul von Hippel-Lindau.

73. Răspunsul este A.

(*Cap.23*) Scenariul clinic al acestui pacient este mai sugestiv pentru MEN 1 sau cei 3 P: paratiroide, glandă pituitară și pancreas. MEN 1 este un sindrom genetic autozomal dominant, caracterizat prin neoplazia paratiroidei, a hipofizei și a insulelor pancreatice. Hiperparatiroidismul este cea mai comună manifestare a MEN 1. Schimbările neoplazice afectează glandele paratiroide, fapt ce face intervenția chirurgicală dificilă. Neoplazia celulelor insulare pancreatice este a doua cea mai comună manifestare a MEN 1. Creeșterea nivelului de hormoni pancreatici include polipeptidul pancreatic, gastrina, insulina, VIP, glucagon și somatostatina. Tumorile pancreatice pot fi multicentrice și până la 30% dintre ele sunt maligne, iar ficatul este prima arie de metastază. Simptomele depind de tipul de hormon secretat. Sindromul Zollinger-Ellison cauzează creșteri ale nivelului de gastrină, ceea ce duce la diateză ulceroasă. Terapia conservatoare nu prezintă succes. Insulinomul cauzează hipoglicemie documentată cu nivel crescut de peptid C și insulină. Glucagonomul cauzează hiperglicemie, rash, anorexie, glosită și diaree. Creșterea nivelului VIP are ca rezultat diareea apoasă profuză. Tumorile pituitare apar la aproximativ jumătate dintre pacienții cu MEN 1. Prolactinoamele sunt cele mai comune. Multicentricitatea tumorilor face rezecția acestora dificilă. Tumorile secretante de hormon de creștere sunt următoarele cele mai întâlnite, iar tumorile secretante de ACTH sau CRH sunt mai rare. Tumorile carcinoide pot apărea în timus, plămân, stomac și duoden.

74 și 75. Răspunsurile sunt D și, respectiv, C.

(*Cap. 25*) Hipofosfatemia rezultă din unul dintre următoarele trei mecanisme: absorbție intestinală inadecvată, excreție renală exagerată sau redistribuirea rapidă a fosfaților din spațiul extracelular în oase sau în țesutul conjunctiv. Absorbția intestinală inadecvată a fosfaților este rară, deoarece antiacidele pe bază de hidroxid de aluminiu nu mai sunt prescrise frecvent. Malnutriția consecutivă postului sau emacierii poate avea ca rezultat depleția rezervelor de fosfați. Această depleție este caracteristică și în cazul alcoolismului cronic. În cazul pacienților internați, principala cauză este reprezentată de redistribuire. Insulina favorizează pătrunderea fosfaților, alături de glucoză, în celule. În momentul inițierii nutriției, repetarea hrănirii amplifică redistribuirea fosfaților în celule, mai ales în cazul utilizării exclusive a unor soluții de glucoză i.v. Sepsisul poate favoriza distrugerea tisulară și acidoza metabolică, rezultând un schimb net al fosfaților din spațiul extracelular în celule. Insuficiența renală este asociată cu hiperfosfatemia și nu cu hipofosfatemia, iar azotemia inițială prerenală poate, în acest caz, să mascheze depleția existentă de fosfați.

Abordul terapeutic al hipofosfatemiei ar trebui să ia în calcul câțiva factori, precum probabilitatea (și magnitudinea) depleției subiacente de fosfați, funcția renală, nivelul calcemiei serice și administrarea concomitentă a glucozei pe cale parenterală. În plus, medicul curant ar trebui să evalueze pacientul în privința prezenței complicațiilor hipofosfatemiei, complicații ce pot include slăbiciune neuromusculară, disfuncție cardiacă, hemoliză și disfuncție plachetară. Hipofosfatemia severă apare în general în momentul în care concentrația serică scade sub 2 mg/dL (0,75 mmol/L). Aceasta devine periculoasă în mod special în momentul în care coexistă cu o depleție subiacentă cronică de fosfați. Nu există o formulă simplă de determinare a necesarului de fosfați al corpului, deoarece majoritatea acestora se găsește intracelular. În general, este recomandată administrarea orală a fosfaților când nivelul seric al acestora este mai mare de 1,5-2,5 mg/dL (0,5-0,8 mmol/L). Doza orală de fosfat se situează între 750-2000 mg pe zi, divizată în mai multe prize. Hipofosfatemia mai severă, precum în cazul de față, necesită repleție pe cale intravenoasă. Aceasta se realizează folosind amestecuri neutre de fosfat de sodiu și potasiu, în doze de 0,2-0,8 mmol/kg la 6 ore. Tabelul 25-2 precizează doza totală și posologia administrării fosfaților, în funcție de nivelul seric al acestora. În cazul acestui pacient, cu un nivel seric de 1.0 mg/ dL, rata administrării recomandată este de 8 mmol/h, pe durata a 6 ore, pentru o doză totală de 48 mmol. Nivelurile serice de calciu și fosfat trebuie măsurate o dată la 6 ore, până la corectarea hipofosfatemiei subiacente. Administrarea trebuie să fie oprită în cazul în care nivelul de fosfat calcic depășește valoarea de 50, pentru a preveni calcificarea heterotopică. În cazul în care hipofosfatemiei i se asociază și hipocalcemia, este important ca aceasta din urmă să fie corectată înaintea administrării de fosfați.

76. Răspunsul este E.

(*Cap. 25*) Sulfatul de magneziu reprezintă o terapie de primă intenție la pacientele care prezintă crize comițiale asociate eclampsiei. O femeie gravidă, care prezintă convulsii și hipertensiune arterială, este tratată inițial cu o doză de aproximativ 4 g de sulfat de magneziu în bolus, urmat de administrarea continuă în perfuzie a unei cantități de 1 g/oră. Deși tratamentul definitiv al eclampsiei este reprezentat de nașterea fătului, este recomandată administrarea de sulfat de magneziu timp de 24 de ore de la ultima criză comițială suferită. Pacientele trebuie să fie supravegheate pe timpul terapiei pentru semne de hipermagneziemie, nivelurile serice trebuind măsurate din 6 în 6 ore. Concentrația serică obișnuită de magneziu e de 0,7-1 mmol/L (1,5-2 meq/L), iar pentru tratamentul preeclampsiei este recomandată atingerea unei valori de 1,7-3,5 mmol/L; totuși, apariția semnelor și a simptomelor caracteristice hipermagneziemiei este posibilă la

niveluri de magneziu de la 2 mmol/L în sus. Semnele inițiale de hipermagneziemie includ lărgirea complexului QRS, diminuarea reflexelor tendinoase profunde și hipotensiune refractară la acțiunea vasopresoarelor. La niveluri de peste 4 mmol/L pot apărea amețeli, letargie, slăbiciune musculară, uneori progresând chiar până la paralizie și insuficiență respiratorie. Simptomele se agravează progresiv, asistolia apărând la niveluri care se apropie de 10 mmol/L.

77. Răspunsul este B.
(*Cap. 25*) Deficitul vitaminei D cunoaște o prevalență ridicată în SUA, fiind caracteristică în mod special indivizilor în vârstă, care se află spitalizați sau instituționalizați. Deficitul vitaminei D poate rezulta în urma aportului insuficient, a sintezei insuficiente la nivelul pielii, a absorbției intestinale deficitare, a pierderilor accelerate sau a activării deficitare a vitaminei D la nivel hepatic sau renal. Clinic, deficitul de vitamină D la bătrâni este adesea inaparent. Adesea, medicii curanți omit să ia în calcul deficitul vitaminei D, până în momentul în care pacientul este diagnosticat cu osteoporoză sau suferă o fractură osoasă. Totuși, unii indivizi pot prezenta o durere difuză la nivelul sistemului osos și muscular. Testul potrivit pentru evaluarea nivelurilor serice de vitamină D este reprezentat de măsurarea nivelului de 25-hidroxi vitamina D. Nivelurile optime de 25(OH)D se situează la valori de peste 80 nmol/L (32 ng/mL); totuși, un individ nu este considerat a avea un deficit decât în momentul în care nivelul scade sub 37 nmol/L (15 ng/mL). În momentul în care nivelul scade sub această valoare se poate observa o creștere a valorilor PTH-ului, asociată cu o scădere a densității osoase. Deficitul de vitamina D duce la o scădere a capacității intestinale de absorbție a calciului, cu hipocalcemie consecutivă și hiperparatiroidism secundar. Drept urmare, crește metabolismul osos, fapt asociat cu o creștere a concentrației serice a fosfatazei alcaline. În plus, hiperparatiroidismul stimulează conversia renală a 25-hidroxi vitamina D în 1,25-dihidroxi vitamina D, forma activă a vitaminei D. Deci, chiar și în cazul unui deficit sever de vitamină D, concentrațiile formei active 1,25(OH)D pot fi normale și nu indică precis depozitele de vitamină D. Așadar, 1,25(OH)D nu ar trebui utilizată în afirmarea diagnosticului de deficit de vitamină D. Deși deficitul de vitamină D poate fi asociat cu anomalii ale concentrației PTH-ului, a fosfatazei alcaline și a calciului seric, acestea sunt întâlnite și în cazul altor condiții patologice și nu sunt nici sensibile și nici specifice pentru afirmarea diagnosticului de deficit de vitamină D.

78. Răspunsul este A.
(*Cap. 27*) Bolile granulomatoase precum sarcoidoza, tuberculoza și infestațiile fungice pot fi asociate cu hipercalcemie cauzată de sinteza crescută de 1,25-dihidroxi vitamina D la nivelul macrofagelor din granuloame. Acest proces șuntează mecanismele normale de feedback, putând fi observate concentrații crescute atât de 25-hidroxi, cât și de 1,25-dihidroxi vitamina D. Acest fapt nu apare în mod normal, întrucât concentrația de 1, 25-dihidroxi vitamina D este strict controlată prin mecanisme de feedback de către 1-hidroxilaza la nivelul rinichiului, care este principalul producător de vitamina D activată în circumstanțe normale. În adiție, mecanismul de feedback exercitat de către concentrația hormonului paratiroidian este de asemenea șuntat, astfel încât PTH-ul poate avea o concentrație serică scăzută.

79. Răspunsul este D.
(*Cap. 27*) Acest pacient prezintă semne de hiperparatiroidism terțiar, cu valori anormal crescute ale concentrației serice a PTH-ului, în pofida creșterii valorilor calciului și ale fosfaților. De asemenea, acest pacient prezintă alte semne ale bolii, precum durerea osoasă sau calcificările ectopice. Hiperparatiroidismul terțiar se dezvoltă cel mai adesea în cazul indivizilor care suferă de insuficiență renală cronică și nu au avut o bună complianță la tratament. În acest caz, hipoxemia și infiltratele în geam mat, evidențiate la CT, reprezintă calcificări ectopice la nivel pulmonar. Acest fapt poate fi dificil de demonstrat utilizând imagistica convențională, o investigare imagistică cu technețiu-99 putând arăta o preluare crescută a acestuia la nivel pulmonar. Tratamentul hiperparatiroidismului terțiar cu manifestări clinice severe necesită paratiroidectomie.

80. Răspunsul este B.
(*Cap. 27*) Hipocalcemia poate reprezenta o consecință amenințătoare de viață a tiroidectomiei, în condițiile în care glandele paratiroide sunt sacrificate în timpul operației, cele patru glande fiind localizate imediat posterior glandei tiroide. Această complicație survine rar în prezent, datorită identificării mai bune a paratiroidelor atât înainte de operație, cât și în timpul acesteia. Totuși, hipoparatiroidismul poate apărea chiar dacă glandele paratiroide nu au fost scoase în timpul tiroidectomiei din cauza traumei sau a devascularizării glandelor paratiroide. Hipocalcemia consecutivă paratiroidectomiei poate începe oricând în primele 24-72 de ore, monitorizarea nivelului de calciu fiind recomandată în primele 72 de ore. Cele mai precoce simptome în cazul hipocalcemiei sunt reprezentate tipic de paresteziile circumorale și de paresteziile manifestate prin senzația de „înțepături de ac" la nivelul degetelor de la mâini și picioare. Apariția spasmelor carpului, consecutive umflării manșetei tensiometrului la nivelul brațului, este cunoscută sub numele de semn Trousseau. Celălalt semn clasic de hipocalcemie este semnul Chvostek, fiind pus în evidență prin percuția ușoară a nervului facial în zona preauriculară, cu apariția spasmelor musculare la nivelul mușchilor feței. O lungire a intervalului QT pe ECG denotă o hipocalcemie potențial fatală, cu risc de a dezvolta o aritmie fatală, iar tratamentul trebuie instituit fără a fi întârziat de testarea sângelui la un pacient cu o cauză cunoscută de hipocalcemie. Se instituie tratamentul imediat cu calciu intravenos. Terapia de întreținere cu calcitriol și vitamina D este necesară pentru tratamentul ulterior al hipoparatiroidismului dobândit. De asemenea, în cazul în care se decide

paratiroidectomia, chirurgii pot implanta țesut paratiroidian în țesutul conjunctiv de la nivelul antebrațului. Hipomagneziemia poate cauza hipocalcemie prin supresia eliberării de hormon paratiroidian, în pofida prezenței hipocalcemiei. Totuși, în cazul acestui pacient, hipomagneziemia nu poate fi suspectată consecutiv tiroidectomiei, iar administrarea de magneziu nu este indicată. Benztropina reprezintă un antagonist colinergic central, folosit în tratamentul reacțiilor distonice care pot apărea după administrarea de antiemetice cu efect central cu activitate dopaminergică, precum metoclopramida sau compazina. Reacțiile distonice pot include spasme focale ale feței, ale gâtului și ale extremităților. Deși pacientei i-a fost administrată o medicație ce poate provoca o reacție distonică (morfina), spasmele pe care aceasta le manifestă se potrivesc mai bine în tabloul unei hipocalcemii decât în cel al unei reacții distonice. În final, măsurarea capacității vitale forțate este cea mai utilizată măsurare a severității unei boli, precum miastenia gravis sau sindromul Guillain-Barré. Slăbiciunea musculară este o prezentare tipică a bolii, aceasta survenind în absența parestezíilor.

81. Răspunsul este E.

(*Cap. 27*) O malignitate poate provoca hipercalcemie prin câteva mecanisme diferite, precum metastazele osoase, stimularea metabolismului osos de către citokine sau producerea unei proteine similare hormonului paratiroidian de către tumoră. Această proteină este numită proteina corelată cu hormonul paratiroidian (PTHrp) și acționează la nivelul acelorași receptori cu acesta. Tumora cel mai frecvent asociată cu acest tip de proteină este cancerul pulmonar scuamos. În prezența unei malignități, nivelul seric al calciului poate fi mult crescut, din cauza producției neregulate a PTHrp ce nu se supune mecanismelor de feedback negativ care se activează consecutiv prezenței hipercalcemiei. În acest caz, nivelul seric de PTH este scăzut sau chiar nedetectabil. Când hipercalcemia este severă (peste 15 mg/dL), simptomele includ adesea deshidratare și un status mintal alterat. Electrocardiograma poate arăta un interval QTc scurtat. Terapia inițială constă în administrarea unor cantități mari de fluide pentru a combate deshidratarea ce rezultă în urma hipercalciuriei. În plus se administrează furosemid, pentru a favoriza suplimentar calciuria. În cazul în care calcemia rămâne ridicată, precum în cazul acestui pacient, trebuie luate măsuri suplimentare de scădere a concentrației calciului seric. Calcitonina prezintă un efect rapid de acțiune, cu o scădere a nivelului de calciu în decurs de câteva ore. Totuși, durata terapiei este limitată de apariția tahifilaxiei. Pamidronatul este un bifosfonat util în hipercalcemia consecutivă malignităților. Acesta scade nivelul calciului prin prevenirea resorbției osoase și a eliberării calciului din oase. După administrarea i.v., debutul acțiunii pamidronatului survine în 1-2 zile, cu o durată a acesteia în jur de 2 săptămâni. Deci, în cazul acestui pacient cu hipercalcemie severă, administrarea calcitoninei împreună cu pamidronatul reprezintă tratamentul de elecție. Pacientul ar trebui să primească în continuare perfuzii cu fluide și furosemid. Adăugarea unui diuretic tiazidic este contraindicată, deoarece provoacă o reabsorbție renală crescută a calciului, înrăutățind hipercalcemia.

82. Răspunsul este B.

(*Cap. 27*) Hiperparatiroidismul reprezintă cea mai comună cauză de hipercalcemie, fiind cea mai probabilă cauză a acesteia la un adult asimptomatic. Cancerul reprezintă a doua cea mai comună cauză de hipercalcemie, dar de obicei este asociat unei simptomatologii specifice. În plus, existența simptomatologiei asociate unei malignități domină de obicei tabloul clinic. Hiperparatiroidismul primar rezultă din secreția autonomă a hormonului paratiroidian (PTH), care nu mai este reglată de nivelul seric al calciului, fiind de obicei asociată dezvoltării unor adenoame paratiroidiene. Majoritatea pacienților au simptome minime sau sunt asimptomatici în momentul diagnosticului. Când sunt prezente, simptomele includ nefrolitiaze recurente, ulcere peptice, deshidratare, constipație și status mintal alterat. Analizele de laborator evidențiază niveluri serice crescute de calciu, asociate cu un nivel seric scăzut de fosfați. Diagnosticul poate fi confirmat prin dozarea PTH. Deși nu toți pacienții au indicație operatorie, eliminarea chirurgicală a adenoamelor autonome este în general intervenția curativă. Este recomandat ca pacienților mai tineri de 50 de ani să li se efectueze operația ca primă intenție. Totuși, în cazul celor peste 50 de ani, este adesea folosită o abordare mai precaută, cu monitorizarea repetată a analizelor de laborator. Operația poate fi efectuată în cazul în care un pacient dezvoltă hipercalcemie simptomatică sau agravată, precum și în cazul unor complicații precum osteopenia. Cancerul de sân reprezintă o cauză des întâlnită de hipercalcemie, din pricina metastazelor osoase asociate. În cazul acestei paciente, căreia i s-a efectuat o mamografie de screening tumoral legat de vârstă și care este asimptomatică, acest scenariu este însă improbabil. Mielomul multiplu este de asemenea un cancer frecvent asociat cu hipercalcemia, din pricina producției de citokine și mediatori umorali de către tumoră. Mielomul multiplu nu ar trebui să se prezinte cu hipercalcemie izolată, ci asociată cu anemie și creșteri ale nivelului creatininei serice.

Aproximativ 20% dintre indivizii cu hiperparatiroidism dezvoltă hipercalcemie consecutiv metabolismului osos accelerat. Pacientul nu resimte simptome sau semne de hipertiroidism, acest diagnostic fiind improbabil. Intoxicația cu vitamină D este o cauză rară de hipercalcemie. Un individ ar trebui să ingereze de 40-100 de ori doza zilnică necesară de vitamină D pentru a dezvolta hipercalcemie. Deoarece vitamina D crește absorbția intestinală a calciului și a fosfaților, concentrațiile acestora ar trebui să fie crescute, ceea ce nu se întâmplă la această pacientă.

83. Răspunsul este B.

(*Cap. 27*) Hormonul paratiroidian este produs de 4 glande paratiroide mici, situate posterior de glanda tiroidă și este

principalul hormon responsabil de reglarea echilibrului dintre nivelurile serice de calciu și fosfați. Secreția de PTH este reglată printr-un mecanism de feedback negativ strict la nivelul glandelor paratiroidiene, indus de către creșterea concentrațiilor serice de calciu și vitamină D. PTH influențează nivelurile de calciu și fosfați în primul rând prin acțiunea sa la nivel renal și osos. La nivel osos, PTH favorizează remodelarea osoasă prin stimularea osteoblastelor și a osteoclastelor. Acesta stimulează direct osteoblastele să realizeze creșterea osoasă, această acțiune a PTH-ului recomandându-l spre a fi folosit în tratamentul osteoporozei. Acțiunea PTH-ului asupra osteoclastelor este de natură indirectă, fiind probabil determinată de acțiunea hormonului asupra osteoblastelor. Osteoclastele nu prezintă receptori pentru PTH. A fost propusă o teorie conform căreia citokinele produse de osteoblaste ar fi responsabile de creșterea activității osteoclastice consecutiv administrării de PTH, acesta neavând efect asupra osteoclastelor, în lipsa prezenței osteoblastelor. Efectul net al PTH-ului asupra oaselor este acela de a crește remodelarea osoasă. Într-un final, acest fapt va duce la creșterea nivelului seric de calciu, efect ce poate fi observat în câteva ore de la administrarea medicamentului. La nivel renal, PTH-ul crește reabsorbția calciului concomitent cu excreția fosfaților. La nivelul tubului proximal, PTH-ul scade transportul fosfaților, facilitându-i excreția. Reabsorbția calciului este favorizată de acțiunea PTH-ului la nivelul tubului distal. O altă acțiune a PTH-ului la nivel renal este aceea de a crește sinteza de 1,25-dihidroxicolecalciferol, forma activă a vitaminei D, prin intermediul stimulării 1-hidroxilazei. Vitamina D activată ajută la creșterea nivelului seric de calciu prin creșterea absorbției acestuia și a fosfaților la nivel intestinal.

84. Răspunsul este B.

(*Cap. 28*) Osteoporoza reprezintă o boală cronică caracterizată prin scăderea densității osoase și se manifestă frecvent prin apariția fracturilor de șold sau vertebrale. În Statele Unite, aproximativ 8 milioane de femei au osteoporoză, comparativ cu cele 2 milioane de bărbați, raportul fiind de 4 la 1. Se estimează că încă 18 milioane de persoane suferă de osteopenie. Riscul de a dezvolta osteoporoză crește odată cu vârsta individului și se amplifică rapid la femei în postmenopauză. Cele mai multe femei întrunesc criteriile de osteoporoză în jurul vârstei de 70-80 de ani. Femeile caucaziene au un risc relativ crescut de a dezvolta boala, în comparație cu femeile afro-americane.

Epidemiologia fracturilor osoase o urmează pe cea a osteoporozei. Incidența fracturilor de radius distale (fracturile lui Colles) crește până la vârsta de 50 de ani, atinge un platou în jurul vârstei de 60 de ani, existând o creștere minoră a riscului după această vârstă. Acest fapt contrastează cu incidența fracturilor de șold; aceasta se dublează la fiecare 5 ani trecuți peste vârsta de 70 de ani. Această schimbare a tiparului apariției fracturilor nu este datorată exclusiv osteoporozei, ci și faptului că pacienții mai în vârstă cad mai rar pe brațele întinse și mai des impactul este direct la nivelul șoldului. Femeile de culoare suferă de fracturi de șold de aproximativ 2 ori mai rar decât femeile albe. Rata mortalității la un an după o fractură de șold se ridică la 5-20%. Fracturile vertebrale sunt, de asemenea, manifestări obișnuite ale osteoporozei. Deși majoritatea sunt descoperite întâmplător cu ocazia efectuării unei radiografii toracice, cazurile severe se pot solda cu scăderea înălțimii individului, sindroame restrictive pulmonare și morbiditate respiratorie.

85. Răspunsul este C.

(*Cap. 28*) Fracturile patologice caracteristice osteoporozei cunosc mai mulți factori de risc, factori care pot fi modificabili sau nemodificabili. Aceștia sunt precizați în Tabelul 28-1. Factorii de risc nemodificabili includ rasa albă, sexul feminin, istoricul de fractură la un adult, demența, vârsta avansată și istoricul de fractură nonosteoporotică la o rudă de gradul întâi. Factorii de risc potențial modificabili includ o masă corporală sub 58 de kg, aport redus de calciu, alcoolismul, deficite de vedere, căderi repetate, activitate fizică inadecvată, sănătate precară și deficit de estrogeni, incluzând menopauza înaintea vârstei de 45 de ani sau amenoreea premenstruală prelungită. Fumatul actual reprezintă un factor de risc pentru fracturile osoase osteoporotice, dar istoricul de fumător nu.

86. Răspunsul este C.

(*Cap. 28*) Riscul de a dezvolta osteoporoză este crescut de o varietate de boli. În primul rând sunt menționate bolile care conduc la deficit estrogenic sau hipogonadism, precum sindromul Turner, sindromul Klinefelter, hiperprolactinemia sau altele. Un spectru larg de boli endocrinologice pot conduce și ele la alterarea metabolismului osos, în special hiperparatiroidismul sau tireotoxicoza. Privarea nutrițională și bolile tractului gastrointestinal cresc șansele de a dezvolta osteoporoză. Anorexia nervoasă provoacă atât privare nutritivă, cât și hipogonadism. Sindroamele de malabsorbție conduc la o slabă absorbție a calciului și a vitaminei D, care sunt esențiale pentru a menține sănătatea la nivel osos. Pacienții suferind de boală pulmonară cronică obstructivă prezintă și o prevalență ridicată a osteoporozei, fapt ce poate fi cauzat de un status inflamator cronic cu metabolism osos crescut, exacerbat de folosirea frecventă a glucocorticoizilor, deficitul frecvent de vitamină D și de activitatea fizică scăzută a acestor pacienți. Alte categorii largi care pot conduce la osteoporoză sunt reprezentate de bolile reumatologice, malignitățile hematologice și unele condiții moștenite, precum osteogeneza imperfectă, sindromul Marfan, porfiria și altele. Este bine cunoscut faptul că imobilizarea, sarcina și alăptarea pot conduce și ele la apariția osteoporozei.

87. Răspunsul este B.

(*Cap. 28*) Osteoporoza reprezintă o boală frecventă, care afectează 8 milioane de femei și 2 milioane de bărbați doar în SUA. Apare cel mai des în cazul femeilor aflate

în postmenopauză, dar incidența este în creștere și în rândul bărbaților. Deficitul de estrogeni probabil antrenează și deteriorarea osoasă prin activarea remodelării osoase și prin exacerbarea dezechilibrului dintre osteosinteză și osteoliză. Osteoporoza este diagnosticată prin scanarea densității minerale osoase. Absorbțiometria duală cu raze X (DXA) este cel mai precis mod de a măsura densitatea minerală osoasă. Cel mai des, măsurătorile clinice ale densității minerale osoase se realizează la nivelul șoldului și al coloanei lombare. Tehnica DXA utilizează două fascicule de raze X pentru a măsura mineralizarea osoasă pe o arie anume, comparând rezultatele cu valorile standard pentru rasă și sex. Scorul T evaluează rezultatele unui individ în raport cu media unei populații tinere, în timp ce scorul Z compară rezultatele obținute cu valorile medii ale populației de aceeași vârstă cu pacientul. Diagnosticul de osteoporoză este pus atunci când scorul T este de -2.5 DS la nivelul coloanei lombare, al colului femural sau al șoldului. În cazul indivizilor care se prezintă cu fracturi osteoporotice la vârste tinere, precum și în cazul celor ce obțin un scor Z foarte mic, ar trebui căutată o cauză secundară de osteoporoză. Evaluarea inițială ar trebui să includă valorile serice și urinare ale calciului pe 24 de ore, teste renale și hepatice funcționale, nivelul fosfatului seric, precum și cel al vitaminei D. Alte anomalii endocrine, precum hipertiroidismul și hiperparatiroidismul, ar trebui evaluate; de asemenea, ar trebui măsurat nivelul cortizolului urinar în cazul existenței unei suspiciuni clinice de sindrom Cushing. Nivelurile de FSH și LH sunt probabil crescute la această pacientă, dar faptul nu prezintă importanță, întrucât se știe că ea se află în perimenopauză.

88. Răspunsul este C.

(*Cap. 28*) Determinarea momentului inițierii screening-ului pentru osteoporoză, utilizând măsurarea densității minerale osoase, poate fi complicat de o multitudine de factori. În general, majoritatea femeilor nu necesită efectuarea unui screening pentru osteoporoză până la instalarea menopauzei, cu excepția celor care prezintă factori de risc sau care au suferit fracturi osoase neexplicate. Nu a fost demonstrat un beneficiu al inițierii screening-ului pentru osteoporoză în perioada perimenopauzală. În consecință, majoritatea experților nu recomandă efectuarea unui screening pentru menopauză până la vârsta de 65 de ani sau mai mult, în afara cazurilor unde sunt prezenți factori de risc. Acești factori de risc includ vârsta, fumatul actual de țigări, masa corporală scăzută (sub 57,7 kg), istoricul familial de fracturi de șold și utilizarea îndelungată a glucocorticoizilor. Utilizarea glucocorticoizilor inhalatori poate scădea accelerat densitatea osoasă, dar întrucât această pacientă utilizează o doză mică de fluticazonă inhalator și nu are un deficit estrogenic, investigarea densității mineralizării osoase nu este recomandată în acest moment. Riscul asocierii apariției osteoporozei în raport cu utilizarea glucocorticoizilor inhalatori nu este bine definit, dar majoritatea studiilor sugerează că este relativ mic. Amânarea unei sarcini până în decada a 4-a sau a 5-a de viață crește riscul de osteoporoză, dar nu determină debutul precoce al ei înainte de instalarea menopauzei. Antecedentele heredo-colaterale ale pacientei privind menopauza de asemenea nu necesită efectuarea unui screening pentru osteoporoză.

89. Răspunsul este D.

(*Cap. 28*) Osteoporoza este definită ca fiind o reducere a masei ori a densității osoase, precum și apariția unei fracturi de fragilitate. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește osteoporoza ca fiind o scădere a densității osoase sub 2,5 DS față de cea medie, la nivelul unei populații de aceeași rasă și sex. Absorbțiometria duală de raze X (DXA) este cel mai utilizat instrument de evaluare a densității minerale osoase. Densitatea osoasă este evaluată cu ajutorul unui scor T, reprezentând deviația standard de la media caracteristică aceleiași rase și aceluiași sex. Un scor T mai mare de 2,5 relevă prezența osteoporozei, iar un scor T mai mare decât 1 identifică pacienții aflați la risc pentru a dezvolta boala. Scorul Z compară pacientul cu media obținută prin evaluarea pacienților de aceeași vârstă, sex și rasă.

90. Răspunsul este E.

(*Cap. 28*) Există multiple tratamente disponibile pentru a preveni apariția fracturilor și de a reduce pierderea de masă osoasă în osteoporoză, profilul lor de siguranță necesitând a fi studiat cu atenție pentru a lua decizia corectă în cazul acestei paciente. Risendronatul face parte dintr-o clasă de medicamente numită bifosfonați. Bifosfonații inhibă activitatea osteoclastică, cu scopul scăderii ratei resorbției osoase și al creșterii masei osoase. Alendronatul, risendronatul și ibandronatul sunt medicamente aprobate pentru tratarea osteoporozei din postmenopauză, primele două fiind aprobate și în tratamentul osteoporozei la bărbați și a osteoporozei induse de steroizi. Conform studiilor clinice, risendronatul scade riscul de a suferi o fractură de șold sau vertebre în rândul femeilor cu osteoporoză cu aproximativ 40% în 3 ani. Totuși, risendronatul nu este eficient în scăderea incidenței fracturilor de șold la femeile peste 80 de ani fără osteoporoză dovedită. Principalul efect secundar al bifosfonaților administrați oral este esofagita. Aceste medicamente ar trebui ingerate cu un pahar plin cu apă, iar pacienta ar trebui să mențină poziția ortostatică timp de minim 30 de minute după administrare. Există, de asemenea, unele îngrijorări cu privire la osteonecroza mandibulei la pacienții tratați cu doze mari de bifosfonați intravenos sau oral pentru un timp îndelungat, dar în cazul acestei paciente, care suferă de osteoporoză severă și o fractură recentă, beneficiul depășește riscul. Estrogenii sunt, de asemenea, eficienți în tratamentul osteoporozei. Studiile epidemiologice arată faptul că femeile ce iau tratament cu estrogeni au un risc cu 50% mai mic de a dezvolta o fractură de șold. Raloxifenul este un modulator selectiv al receptorilor de estrogen (SERM). Efectul raloxifenului asupra densității osoase este oarecum mai redus decât cel al estrogenului,

dar acesta scade riscul de a dezvolta o fractură vertebrală cu 30-50%. Totuși, ambele medicamente sunt contraindicate la această pacientă, întrucât aceasta a dezvoltat recent o boală venoasă tromboembolică. Atât estrogenii, cât și SERM, cresc de câteva ori riscul de tromboză venoasă profundă și tromboembolism pulmonar. Dacă totuși se folosește un compus estrogenic, acesta ar trebui asociat medicamentos cu un compus progestativ în cazul femeilor cu uterul intact, pentru a scădea riscul de cancer uterin asociat cu stimularea estrogenică necontracarată. Atât calciul, cât și vitamina D, sunt recomandate a fi folosite ca terapie adjuvantă, dar dat fiind gradul osteoporozei, utilizarea exclusivă a lor este inadecvată. Calcitonina este valabilă ca spray intranazal și produce mici creșteri ale densității minerale osoase, dar nu are un efect dovedit asupra prevenirii fracturilor.

91 și 92. Răspunsurile sunt B și, respectiv, C.

(*Cap. 29*) Cel mai probabil diagnostic în acest caz este boala Paget. Un nivel normal al gamma-glutamil-transferazei asociază creșterea fosfatazei alcaline sistemului osos. În consecință, sunt excluse boli ale ficatului și ale arborelui biliar. Deși atât osteomielita vertebrală, cât și boala Paget, pot duce la creșterea fosfatazei alcaline, pacientul nu prezintă semnele de boală sistemică caracteristice osteomielitei vertebrale. Boala Paget reprezintă o displazie frecventă la nivel osos, constând în remodelări localizate, care pot afecta diverse zone ale sistemului osos. Această boală este relativ comună. La autopsie, prezența bolii Paget poate fi demonstrată la 3% dintre indivizii trecuți de 40 de ani, deși manifestările clinice ale bolii sunt mult mai rar întâlnite. Diagnosticul este adesea pus la unii pacienți cu creșteri asimptomatice ale fosfatazei alcaline sau în urma depistării unor semne radiologice specifice la unii indivizi investigați pentru un alt motiv. În cazul pacienților simptomatici, cel mai frecvent simptom este durerea localizată. Cele mai frecvent afectate oase sunt femurul, craniul, pelvisul, corpii vertebrali și tibia, simptomele specifice variind în funcție de localizarea leziunii. În cazul afectării corpilor vertebrali, durerea poate fi cauzată de lărgirea corpilor vertebrali, fracturile compresive sau stenoza de canal vertebral. În rare cazuri poate apărea compresia măduvei spinale. În acest caz, este posibil ca durerea de spate să fie produsă de o boală Paget nediagnosticată. Diagnosticul este tipic pus în urma investigării modificărilor radiologice sau biochimice. Radiografiile pot demonstra lungirea sau expansiunea unui os întreg, îngroșarea corticalei osoase și a trabeculelor și leziuni atât litice, cât și sclerotice. Modificările caracteristice la nivel vertebral sunt reprezentate de îngroșarea corticalei la nivelul marginilor superioară și inferioară, dând vertebrei un aspect de „fotografie în ramă". Dacă o vertebră este difuz mărită, radiodensitatea întâlnită este cunoscută sub numele de „vertebră de fildeș". Descoperirea clasică din boala Paget este reprezentată de creșterea nivelului fosfatazei alcaline, acest test fiind de elecție atât în diagnosticarea bolii, cât și în evaluarea răspunsului la tratament. Osteocalcina serică, un marker de sinteză osoasă, nu este, din motive necunoscute, crescută mereu în boala Paget, nefiind recomandat a fi folosită în diagnosticarea bolii și nici în evaluarea răspunsului la tratament. N-telopeptidul și C-telopeptidul serici sau urinari sunt și ei markeri ai resorbției osoase și sunt crescuți în boala Paget. Acești markeri scad înaintea fosfatazei alcaline ca răspuns la tratament. Calciul și fosfații serici se află în limite normale în boala Paget, cu excepția cazurilor când pacientul devine imobilizat.

93. Răspunsul este C.

(*Cap. 29*) Boala Paget este o boală a sistemului osos, asociată cu displazii osoase localizate care pot apărea în numeroase părți ale scheletului. Fiziopatologic, boala este declanșată de activitatea exagerată a osteoclastelor, conducând la un metabolism osos accelerat și o creștere consecutivă a activității osteoblastelor, rezultând o alternanță de leziuni litice și sclerotice ale osului. Din punct de vedere biochimic, există modificări tipice induse de metabolismul osos crescut, creșterea fosfatazei alcaline fiind anomalia biochimică specifică utilizată în vederea diagnosticării bolii și a răspunsului la tratament. Alți markeri de resorbție osoasă crescută sunt telopeptidele C și N, tipic crescute atât în ser, cât și în urină. Nivelurile acestor proteine scad mai repede decât cel al fosfatazei alcaline în urma tratamentului. Osteocalcina serică este un alt marker al metabolismului osos crescut, putând fi normală sau crescută în boala Paget. Cu toate acestea, nivelul calciului la un pacient cu boala Paget este întotdeauna normal, cu excepția cazurilor în care pacientul devine imobilizat.

94. Răspunsul este C.

(*Cap. 29*) În pofida lipsei simptomelor, această pacientă întrunește destule criterii pentru a fi diagnosticată cu boala Paget. Radiografiile ei prezintă schimbări caracteristice bolii active la nivel pelvin, care este una dintre zonele comune de dezvoltare a bolii Paget. Nivelul crescut de fosfatază alcalină este încă o dovadă a prezenței unui metabolism osos activ. Nivelurile serice normale ale calciului și ale fosfaților sunt caracteristice acestei boli. Managementul bolii Paget asimptomatice s-a schimbat odată cu posibilitatea administrării unui tratament eficient. Tratamentul trebuie instituit la toți pacienții ce prezintă simptomatologie, dar și în cazul celor asimptomatici, dar care au semne de boală activă (fosfataza alcalină crescută sau hidroxiprolina urinară) sau localizarea acesteia este adiacentă vertebrelor, craniului sau structurilor purtătoare de greutate. Bifosfonații cu administrare orală de generația a doua, precum tiludronatul, alendronatul sau risendronatul, reprezintă alegeri excelente datorită capacității lor de scădere a metabolismului osos. Principalele efecte adverse raportate sunt reprezentate de esofagita erozivă și boala de reflux gastroesofagian. Administrarea lor trebuie făcută dimineața, pe stomacul gol, cu menținerea ulterioară a poziției ortostatice pentru a minimiza riscul de reflux. Durata de utilizare depinde de răspunsul clinic; în mod tipic, sunt necesare între 3 și 6 luni pentru ca procesul

normalizării fosfatazei alcaline să înceapă. Zoledronatul și pamidronatul administrate intravenos sunt o alternativă adecvată a bifosfonaților orali. Deși administrarea lor intravenoasă anulează riscul de reflux, există posibilitatea instalării unui sindrom pseudogripal în următoarele 24 de ore după începerea tratamentului. Prezența acestui efect advers nu impune oprirea tratamentului. Timpul așteptat de răspuns terapeutic este similar.

95. Răspunsul este D.
(*Cap. 21*) Mutația receptorului pentru LDL duce la hipercolesterolemie. Aceasta poate fi homozigotă sau heterozigotă, apărând la 1 din 500 de oameni în forma sa heterozigotă. Forma homozigotă este mai severă, cu dezvoltarea unei ateromatoze coronariene simptomatice la copii, în timp ce în forma heterozigotă hipercolesterolemia este prezentă încă de la naștere, boala nefiind de obicei recunoscută până la atingerea vârstei de adult, când apar semne precum xantomatoza tendinoasă sau boala coronariană. Pacienții cu forma heterozigotă au, în general, istoric familial de boală la cel puțin o jumătate din familie. În hipercolesterolemia familială există o creștere a LDL-C între 200 și 400 mg/dL, fără alterări ale chilomicronilor sau ale particulelor VLDL. Deficitul familial de apoB-100 are o prezentare similară, dar survine mult mai rar (1/1 000). Hipercolesterolemia autozomală dominantă poate fi sugerată de istoricul familial autozomal dominant, dar această ipostază este mult mai puțin probabilă, fiind rară (<1/1 000 000). Deficitul familial de lipază hepatică și deficitul de lipoproteinlipază sunt asociate cu o creștere a concentrației de chilomicroni și nu cu LDL-C, prezentându-se cu xantoame eruptive, hepatosplenomegalie și pancreatită. Aceste condiții patologice survin rar (<1/1 000 000).

96. Răspunsul este B.
(*Cap. 21*) Există multe forme secundare de LDL crescut, fapt ce justifică abordarea atentă a unui pacient căruia i-a fost descoperită o anomalie a LDL-ului. Acestea includ hipotiroidismul, sindromul nefritic, colestaza, porfiria acută intermitentă, anorexia nervoasă, hepatoamele și medicamente precum tiazidele, ciclosporina și Tegretolul. Ciroza hepatică se asociază cu un LDL scăzut, din cauza producerii sale inadecvate. Malabsorbția, malnutriția, boala Gaucher, bolile infecțioase cronice, hipertiroidismul și intoxicația cu niacină sunt, de asemenea, asociate cu o scădere a LDL-ului.

97. Răspunsul este D.
(*Cap. 21*) Acest pacient prezintă semne și simptome de hipercolesterolemie familială (HF) cu LDL plasmatic crescut, trigliceride normale, xantoame tendinoase și boală coronariană prematură. HF este o maladie lipoproteică autozomal codominantă, fiind cea mai comună dintre aceste sindroame cauzate prin deficitul unei singure gene. Are o prevalență mai ridicată la nivelul populațiilor afrikaners, al libanezilor creștini și al canadienilor de origine franceză. Nu există un test diagnostic definitiv pentru HF. Poate fi diagnosticată printr-o biopsie de piele ce arată o activitate redusă a receptorilor de LDL pe culturile de fibroblaști (deși există o suprapunere considerabilă cu cazurile normale). HF reprezintă un diagnostic predominant clinic, deși tehnicile moleculare de diagnostic sunt în curs de dezvoltare. Hemoliza nu este caracteristică HF. Sitosterolemia este diferențiată de HF prin episoade de hemoliză. Aceasta este o maladie autozomal recesivă rară ce cauzează o creștere marcată a absorbției sterolilor proveniți din plantele consumate. Hemoliza survine ca o consecință a încorporării sterolilor în membrana eritrocitelor. Sitosterolemia este confirmată prin demonstrarea unei creșteri a nivelului de sitosterol plasmatic folosind tehnica cromatografiei gazoase. Scanarea hepatică folosind CT nu diferențiază suficient de bine hipercolesterolemiile între ele. Multe dintre hipercolesterolemiile primare, incluzând sitosterolemia, sunt moștenite pe cale autozomal recesivă, o analiză genealogică fiind, în consecință, în general incapabilă de a izola maladia.

98. Răspunsul este C.
(*Cap. 21*) Acest pacient suferă de un sindrom nefrotic, cel mai probabil fiind o consecință a mielomului multiplu. Hiperlipidemia din sindromul nefrotic pare a fi cauzată de o combinație dintre o producție hepatică crescută și o excreție scăzută a particulelor VLDL, cu o sinteză crescută de LDL. Deși de obicei este mixtă, se poate manifesta ca o hipercolesterolemie sau ca o hipertrigliceridemie. Tratamentul eficient al bolii renale subiacente normalizează profilul lipidic. Dintre variantele prezentate, inhibitorii HMG-CoA-reductazei sunt cei mai eficienți în a reduce nivelul plasmatic al LDL-ului la acest pacient. Managementul dietei reprezintă o componentă importantă a schimbării stilului de viață, dar arareori LDL-ul scade cu peste 10% din valoarea sa. Niacina și fibrații ar fi indicați dacă nivelul trigliceridelor ar fi mai ridicat, dar principala anomalie care trebuie corectată, în acest caz, este valoarea LDL-ului. Afereza lipidică este rezervată indivizilor care nu pot tolera medicația hipolipemiantă sau celor care prezintă o modificare genetică lipidică, refractară la medicamente. Inhibitorii de colesterol-ester-transferază au demonstrat un efect de creștere a concentrației HDL-ului, rolul lor în tratamentul lipoproteinemiilor fiind încă studiat.

99. Răspunsul este C.
(*Cap. 9*) Dintre persoanele cu tumori germinale nonseminomatoase, 90% produc fie alfa-fetoproteina, fie gonadotropina corionică umană beta (β-hCG); în contrast, persoanele care suferă de seminoame pure de obicei nu produc niciuna dintre acestea două. Acești markeri tumorali rămân prezenți o vreme după intervenția chirurgicală; dacă nivelul lor este ridicat înainte de operație, pot fi necesare 30 de zile sau mai mult pentru obținerea unor titruri postoperație cu însemnătate. Timpul de înjumătățire al AFP și β-hCG este de 6 zile, respectiv o

zi. După tratament poate apărea o scădere inegală a titrurilor β-hCG și AFP, fapt ce sugerează secreția celor doi markeri de către clone heterogene de la nivel tumoral; deci, ambii markeri ar trebui urmăriți. β-hCG este similar hormonului luteinizant, cu excepția subunității sale beta, distinctivă.

100. Răspunsul este D.
(*Cap. 9*) Cancerul testicular apare cel mai des în decadele a doua și a treia de viață. Tratamentul se efectuează în funcție de patologia subiacentă și de stadiul bolii. Tumorile cu celule germinale sunt divizate în subtipurile seminomatos și nonseminomatos. Deși boala acestui pacient era reprezentată de un seminom, prezența alfa-fetoproteinei (AFP) sugerează prezența unor componente oculte nonseminomatoase. Dacă există componente nonseminomatoase, tratamentul ales este cel al unei tumori germinale nonseminomatoase. În consecință, acest pacient are o tumoră germinală nonseminomatoasă de stadiul I clinic. Datorită revenirii la normal a AFP-ei după orhiectomie, nu există o boală ocultă evidențiabilă. Cu toate acestea, între 20% și 50% dintre acești pacienți vor dezvolta boala la nivelul ganglionilor limfatici retroperitoneali. Multiple studii au indicat faptul că nu există o diferență semnificativă de supraviețuire între cohorta în care s-au observat ganglionii și cea în care s-a efectuat disecția ganglionilor limfatici retroperitoneali. Din cauza efectelor adverse ale disecției ganglionilor limfatici retroperitoneali, alegerea dintre supraveghere și efectuarea intervenției se bazează pe tipul patologic al tumorii primare. Dacă tumora primară este limitată la testicule și nu prezintă semne de invazivitate la nivel limfatic și vascular, atunci ambele opțiuni sunt valabile. Dacă invazia vasculară sau limfatică este prezentă sau tumora se extinde la nivelul tunicii, al tractului spermatic sau al scrotului, atunci supravegherea nu este o opțiune curativă. Oricare dintre abordări ar trebui să vindece peste 95% dintre pacienți. Pentru seminoamele aflate în stadiul I sau II, radioterapia este alegerea potrivită. Nu are niciun efect în cazul leziunilor nonseminomatoase. Chimioterapia adjuvantă nu este indicată în stadiile precoce de cancer testicular. Terapia hormonală este eficace în cancerul de prostată și în cancerul de sân hormonodependent, dar nu are rol în terapia cancerului testicular. Tomografia cu emisie de pozitroni poate fi utilizată în scopul detectării reziduurilor tumorale postoperatorii, ceea ce obligă la biopsie și excizie chirurgicală.

101. Răspunsul este A.
(*Cap. 14*) Aproximativ 10% dintre femeile cu cancer ovarian prezintă o mutație somatică în una dintre cele două gene reparatoare ale ADN-ului, *BRCA1* (cromozomul 17q12-21) sau *BRCA2* (cromozomul 13q12-13). Cele care au moștenit o singură copie a unei alele mutante prezintă o incidență foarte înaltă a cancerelor ovarian și de sân. Majoritatea dintre aceste femei au un istoric familial semnificativ de cazuri multiple de cancer de sân sau ovarian (sau ambele), deși moștenirea din partea paternă poate masca acest genotip timp de câteva generații. Cea mai comună malignitate la aceste femei constă în carcinomul de sân, deși femeile care prezintă mutații ale genei *BRCA1* au un risc semnificativ mai crescut de a dezvolta tumori maligne ovariene în decadele a 4-a și a 5-a de viață, cu un risc între 30% și 50% la nivelul întregii vieți de a dezvolta cancer ovarian. Femeile care prezintă o mutație a genei *BRCA2* au o penetranță mai mic[a cancerului ovarian, având, probabil, un risc între 20% și 40% de a dezvolta acest cancer la nivelul întregii vieți; debutul este tipic în decadele a 5-a și a 6-a de viață. Femeile care au mutația *BRCA2* prezintă un risc ceva mai crescut de a dezvolta cancer pancreatic. Studiile de screening efectuate pe aceste populații au sugerat faptul că metodele actuale de screening, printre care dozarea CA-125 și ultrasonografia, sunt insuficiente pentru a detecta boala într-un stadiu precoce și curabil. În consecință, femeile cu mutații la nivelul acestor linii germinale sunt sfătuite să efectueze operații profilactice de scoatere a ovarelor și a trompelor uterine, în general după ce au născut și ideal înaintea vârstei de 35-40 de ani. Ovarectomia profilactică precoce le protejează pe aceste femei, de asemenea, de dezvoltarea unui cancer subiacent la sân, scăzând riscul apariției acestuia cu aproximativ 50%.

102. Răspunsul este C.
(*Cap. 14*) Carcinomul endometrial constituie cea mai frecventă tumoră malignă ginecologică din SUA. Majoritatea sunt adenocarcinoame. Dezvoltarea acestor tumori cunoaște un proces în mai multe etape, estrogenul jucând un rol important în proliferarea glandelor endometriale. Supraexpunerea relativă la această clasă de hormoni reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea subsecventă a tumorilor endometriale. În contrast, progestativele conduc la maturarea glandelor și au un rol protectiv. În consecință, femeile cu o expunere endogenă sau farmacologică înaltă la estrogeni, în mod special dacă este necontracarată de progesteron, au un risc înalt de a dezvolta cancer endometrial. Femeile obeze, cele tratate cu estrogeni necontracarați și femeile cu tumori producătoare de estrogeni (de exemplu, tumori ovariene cu celule granuloase) se află la un risc înalt de a dezvolta cancer endometrial. În adiție, tratamentul cu tamoxifen, ce are efecte antiestrogenice la nivelul sânului, dar efecte estrogenice la nivelul epiteliului uterin, crește șansa de dezvoltare a bolii. Majoritatea femeilor cu tumori ale corpului uterin se adresează cu sângerări vaginale în postmenopauză, cauzate de ruperea învelișului tumorii endometriale. Femeile aflate în premenopauză se prezintă adesea cu sângerări atipice apărute între cicluri menstruale tipice. Aceste semne conving femeia în cauză, de obicei, să se adreseze unui specialist, iar majoritatea femeilor se prezintă la medic cu tumori în stadii incipiente, limitate la nivelul corpului uterin. În cazul pacientelor cu tumora limitată la nivel uterin, histerectomia totală, împreună cu anexectomia, le conferă acestora o șansă de supraviețuire de 90% la 5 ani.

103. Răspunsul este C.
(*Cap. 16*) În perioada 2007-2008, National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) a descoperit faptul că 68% din populația adultă din SUA era supraponderală sau obeză [Indicele de masă corporală (IMC) > 25 kg/m²]. Înțelegerea agravării fenomenului obezității în SUA necesită înțelegerea ambelor categorii de factori, genetici și de mediu, care participă la dezvoltarea acesteia. Este clar faptul că rapida creștere a prevalenței obezității în această țară depășește cu mult rata modificărilor genetice. Cu toate acestea, unii factori genetici contribuie în mod cert la creșterea riscului obezității. Obezitatea este transmisă, în general, asemănător transmiterii înălțimii, urmând un pattern non-Mendelian. Copiii adoptați au un IMC mai apropiat de cel al părinților lor biologici, decât de al celor adoptivi. De asemenea, gemenii monozigoți au IMC-uri mai apropiate decât gemenii heterozigoți. Unele dintre genele care sunt cunoscute a fi implicate în patogenia obezității includ genele pentru leptină, proopiomelanocortina (POMC) și hormonul concentrant al melaninei, prin altele. Leptina reprezintă un hormon important în obezitate. Produs de adipocite, acest hormon are acțiune la nivel hipotalamic, în sensul scăderii apetitului și al creșterii cheltuielilor energetice. La oameni, mutațiile genei *ob* duc la o producție scăzută de leptină, iar mutațiile genei *db* duc la o rezistență la acțiunea acesteia. Rezultatul acestor mutații fie constă într-o producție scăzută de leptină, fie într-o rezistență la acțiunea acesteia, ceea ce cauzează incapacitatea creierului de a simți senzația de sațietate. Aceste mutații se asociază, de obicei, cu obezitate severă, care survine la scurt timp după naștere.

104. Răspunsul este A.
(*Cap. 16*) Se cunosc mai multe sindroame care se asociază cu dezvoltarea obezității. Sindromul Prader-Willi se încadrează în categoria de sindroame ce asociază obezitatea cu retardul mintal. Subiecții cu Prader-Willi sunt mici de statură, cu mâini și picioare mici; prezintă hiperfagie, obezitate și întârziere a neurodezvoltării în asociere cu hipogonadism hipogonadotropic. Anomaliile endocrine sau anomaliile hipotalamusului se asociază frecvent cu obezitatea. Pacienții cu sindrom Cushing prezintă obezitate centrală, hipertensiune arterială și intoleranță la glucoză. Hipotiroidismul se asociază cu obezitatea din cauza scăderii ratei metabolice; cu toate acestea, este o cauză rară de obezitate. Pacienții cu insulinom sunt adeseori obezi din cauza faptului că își măresc aportul alimentar pentru a preveni episoadele hipoglicemice. În final, indivizii cu disfuncție hipotalamică cauzată de craniofaringiom sau alte tulburări pierd abilitatea de a răspunde semnalelor hormonale care indică sațietatea și astfel dezvoltă obezitate. Acromegalia nu se asociază cu obezitatea.

105. Răspunsul este E.
(*Cap.17*) Din cauza faptului că foarte multe persoane sunt obeze sau suprapronderale, medicul generalist ar trebui să monitorizeze greutatea și IMC-ul la fiecare vizită și să facă recomandări în privința scăderii în greutate, pentru a preveni complicațiile pe termen lung ale obezității, inclusiv hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia și diabetul zaharat. În ciuda conceptului simplu că folosirea energiei trebuie să fie mai mare decât aportul caloric, este foarte dificil pentru pacienți să obțină și să mențină scăderea în greutate. Un factor inițial care predispune pacientul să eșueze în încercarea de a slăbi este imposibilitatea de a alege un țel și un interval de timp adecvate. Țelul inițial pentru scăderea în greutate ar trebui să fie de 10% în primele 6 luni. La acest pacient, acest lucru ar însemna o scădere de aproximativ 10-11 kg în 6 luni. În mod normal nu ar putea să atingă greutatea dinaintea sarcinii, de 70 de kg, pentru 18-24 de luni. Mulți indivizi găsesc terapia prin dietă greu de susținut pentru o perioadă extinsă, mai ales atunci când se prescrie o dietă specifică și limitată. Este mai important pentru un pacient să se gândească la schimbările survenite în dietă ca la o schimbare a stilului de viață. Pentru a obține o scădere în greutate de 0,5-1 kg săptămânal, aportul caloric trebuie să scadă cu 500-1 000 de kcal zilnic. Intervențiile specifice asupra dietei depind de factori personali. Studiile au demonstrat că dietele pe bază de proteine cu scăderea aportului de carbohidrați (Atkins, South Beach etc.) duc la o scădere mai importantă a greutății, îmbunătățesc sațietatea și scad factorii de risc coronarieni pe termen scurt, dar la un interval de 12 luni nu există nicio diferență între diete. Dietele cu foarte puține calorii (≤ 800 kcal/zi) sunt o formă foarte agresivă de terapie dietetică. Aceste diete au fost inventate pentru a produce o scădere de 13-23 de kg într-o perioadă de 3 până la 6 luni și ar trebui abordate doar la subiecții cu obezitate și comorbidități la care abordarea conservatoare a eșuat. În combinație cu schimbările dietei ar trebui să se recomande începerea unui program de exerciții. Deși exercițiul fizic exclusiv poate duce la ceva pierderi în greutate, el nu ar trebui să fie singura strategie în vederea pierderii de greutate. Cantitatea recomandată de activitate fizică este de 150 de minute de intensitate moderată sau 75 de minute de activitate intensă săptămânal. La indivizii obezi cu un IMC > 30 kg/m² poate fi luată în calcul și farmacoterapia. Cu toate acestea, opțiunile farmacoterapeutice sunt limitate la momentul actual. Multe medicații noi sunt testate în studii clinice, fiind posibil ca ele să joace un rol în scăderea ponderală în viitor. Chirurgia bariatrică nu ar trebui luată în considerare decât în cazul în care strategiile conservatoare pentru scădere ponderală au eșuat.

106. Răspunsul este D.
(*Cap.17*) Chirurgia bariatrică ar trebui luată în considerare în cazul indivizilor cu un IMC de 40 kg/m² sau mai mare, sau de 35 kg/m² sau mai mare în cazul prezenței unor comorbidități, precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială sau hipercolesterolemia. Terapia chirurgicală reduce masa corporală prin limitarea capacității de asigurare a aportului caloric și poate

conduce, de asemenea, la sindroame de malabsorbție, în funcție de procedura aleasă. Există două mari categorii de proceduri care vizează scăderea ponderală: restrictive și malabsorbo-restrictive. Intervențiile chirurgicale restrictive micșorează capacitatea stomacului cu scopul obținerii unei senzații precoce de sațietate. Procedura originală a fost reprezentată de gastroplastia verticală, dar aceasta a fost abandonată din cauza lipsei eficienței sale în studiile clinice desfășurate pe termen lung. Aceasta a fost înlocuită de bandarea gastrică adjustabilă laparoscopic cu silicon. Cu acest tip de chirurgie bariatrică, există un rezervor subcutanat în care se poate injecta sau îndepărta soluție salină, pentru schimbarea dimensiunii deschiderii gastrice. Procedurile malabsorbo-restrictive includ bypass gastric Roux în Y, deversiunea biliopancreatică și devierea biliopancreatică cu schimb duodenal. Procedura Roux în Y este cea mai comună procedură anastomotică. Scăderea ponderală medie care urmează chirurgiei bariatrice atinge 30-35% din masa corporală totală, 60% dintre subiecți putând menține această reușită 5 ani. Procedurile malabsorbo-restrictive obțin o scădere ponderală mai mare decât cele restrictive. Cu atât mai mult procedurile bariatrice conduc la ameliorarea comorbidităților legate de obezitate. Rata mortalității totale a chirurgiei bariatrice este de sub 1%, dar crește cu vârsta și comorbiditățile. Aproximativ 5-15% dintre indivizi dezvoltă stenoză stomală sau ulcere marginale după operație, care se manifestă prin greață și vărsături. Malabsorbția nu apare după procedurile restrictive. Indivizii care au beneficiat de proceduri malabsorbo-restrictive au un risc crescut de deficit al micronutrimentelor, incluzând vitamina B_{12}, Fe, folați, Ca și vitamina D. Este necesară suplimentarea pe tot parcursul vieții a acestor nutrienți.

107. Răspunsul este E.

(*Cap. 24*) Hipercalcemia reprezintă un sindrom paraneoplazic comun în cazul cancerelor metastazate. Simptomele includ: confuzie, letargie, alterări ale statusului mintal, fatigabilitate, poliurie și constipație. Indiferent de boala subiacentă, tratamentul este similar. Deseori pacienții sunt deshidratați din cauza faptului că hipercalcemia poate cauza diabet insipid nefrogen și adesea nu li se pot administra fluide oral. În consecință, managementul primar necesită restabilirea euvolemiei. Adesea hipercalcemia se poate ameliora doar cu hidratare. Pacienții ar trebui monitorizați pentru hipofosfatemie. Bifosfonații reprezintă actualmente piatra de temelie a terapiei, deoarece aceștia stabilizează resorbția osoasă a Ca prin intermediul osteoclastelor. Cu toate acestea, efectele lor pot apărea în 1-2 zile. Cazurile cu insuficiență renală necesită atenție sporită, deoarece administrarea rapidă a pamidronatului o poate exacerba. În momentul atingerii euvolemiei se poate administra furosemid cu scopul creșterii calciurezei. Calcitonina nazală sau subcutanată ajută mai departe la ieșirea calciului din spațiul intravascular. Odată cu avansul bifosfonaților calcitonina se folosește doar în cazurile severe de hipercalcemie, din cauza efectului său rapid. Glucocorticoizii pot fi utili în cazul pacienților cu malignități limfoide, deoarece mecanismul de apariție a hipercalcemiei în aceste cazuri este adesea legat de excesul hidroxilării vitaminei D. Cu toate acestea, în cazul acestui pacient cu cancer prostatic, dexametazona va avea un efect minim asupra nivelului de Ca, putând exacerba și alterarea statusului mintal.

108. Răspunsul este E.

(*Cap. 24*) O varietate de hormoni sunt produși ectopic de tumori care cauzează o boală simptomatică. Producerea eutopică de PTH de către glandele paratiroide este cea mai frecventă cauză de hipercalcemie. Arareori, hipercalcemia poate fi produsă ectopic la nivel paratiroidian, dar cel mai adesea este cauzată de producția de PTH-rp de către celulele scuamoase (cap și gât, plămân, piele), sân, tumori gastrointestinale și ale tractului genito-urinar. Această proteină poate fi măsurată prin evaluare serologică. Hormonul antidiuretic (ADH), care cauzează hiponatremie, este adesea produs la nivel pulmonar (cancer cu celule mici, scuamoase) și tumori gastrointestinale, genito-urinare și ovariene. Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) ce cauzează sindromul Cushing este adesea produs de tumori pulmonare (cu celule mici, carcinoid bronșic, adenocarcinom sau carcinom scuamos) sau carcinoame la nivelul timusului, al insulelor pancreatice și al medularei tiroidiene. Factorul de creștere asemănător insulinei secretat de tumorile mezenchimale, sarcoame și tumori adrenale, hepatice, gastrointestinale, renale sau ale prostatei poate cauza hipoglicemie simptomatică.

INDEX

Numărul de pagină cu caractere aldine indică începutul discuției principale despre subiectul respectiv; numărul de pagină însoțit de litera *f* sau *t* se referă la figură și, respectiv, tabel.







Harrison-Endocrinologie este o compilaţie excelentă a capitolelor de endocrinologie din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediţia a 18-a. Ţelul nostru a fost aducerea informaţiei într-un mod mai compact şi mai uşor de întrebuinţat de cititori. Datorită faptului că subiectul este mult mai concentrat, a fost posibil să se augmenteze prezentarea materialului prin extinderea textului şi a tabelelor. Am introdus, de asemenea, şi capitolul de autoevaluare în care se găsesc întrebări şi răspunsuri capabile de a provoca reflexia şi de a furniza puncte de predare suplimentare.

Cartea este împărţită în cinci mari secţiuni care reflectă rădăcinile fiziologice ale endocrinologiei:

SECŢIUNEA I: AFECŢIUNILE HIPOFIZEI, ALE TIROIDEI ŞI ALE GLANDELOR SUPRARENALE

SECŢIUNEA A II-A: ENDOCRINOLOGIA REPRODUCTIVĂ

SECŢIUNEA A III-A: DIABETUL ZAHARAT, OBEZITATEA, METABOLISMUL LIPOPROTEINELOR

SECŢIUNEA A IV-A: TULBURĂRI CARE AFECTEAZĂ SISTEME ENDOCRINE MULTIPLE

SECŢIUNEA A V-A: BOLILE OSOASE ŞI ALE METABOLISMULUI CALCIULUI

